IL POLICLINICO

PERIODICO DI MEDICINA, CHIRURGIA ED IGIENE

FONDATO DAI PROFESSORI

GUIDO BACCELLI **FRANCESCO DURANTE**

SEZIONE MEDICA

Diretta dal Prof. VITTORIO ASCOLI

Volume XXXII — Anno 1925

ROMA

N. 14 — Via Sistina — N. 14

1925

COLLABORATORI EFFETTIVI
DELLA
SEZIONE MEDICA
Volume XXXII (1925)

Acqua dott. Mario, Clinica pediatrica della R. Università di Parma. Pag. 558.

Ancona dott. Giacomo, aiuto vol. nell'Istituto di Patologia medica della R. Università di Firenze. Pag. 161.

Andreani dott. Andrea, aiuto nell'Ospedale Civile di Padova. Pag. 233.

Andriani dott. S....., aiuto presso l'Istituto di Patologia generale e Batteriologia della Università di Ferrara. Pag. 105.

Antonelli dott. Giovanni, libero docente, medico primaro nell'Ospedale di S. Spirito in Roma. Pag. 391.

Banchieri dott. Emanuele, assistente negli Ospedali Civili di Sampierdarena. Pagina 250.

Bastai dott. Pio, ass'stente nella Clinica Medica generale della R. Università di Torino. Pag. 1.

Beretvas dott. Leopoldo, Clinica dermosifilopatica della R. Università di Palermo. Pag. 460.

Biasiotti dott. Arnaldo, libero docente, R. Istituto di Patologia speciale medica della R. Università di Roma. Pag. 303.

Bonasera dott. Giuseppe, assistente vol. nella Clinica delle Malattie nervose e mentali della R. Università di Palermo. Pagina 240.

Borgatti dott. Giuseppe, Istituto di fisiologia della R. Università di Bologna. Pag. 477.

Caccuri dott. Scipione, assistente nella Clinica per le Malattie professionali della R. Università di Napoli. Pag. 309.

Caltabiano dott. Domenico, assistente vol. nell'Istituto di Clinica medica generale e Semeiotica della R. Università di Napoli. Pag. 489.

Cascio Rocca dott. Giuseppe, libero docente, Istituto d'Igiene della R. Università di Palermo. Pag. 292.

Condorelli dott. Luigi, assistente nell'Istituto di Patologia medica della R. Università di Roma. Pag. 317.

Cortese dott. Giuseppe, assistente nel Reparto di Medicina interna dell'Ospedale « S. Vincenzo », Colonia sul Reno (Germania). Pag. 417.

Costantini dott. Fausto, libero docente, Manicomio provinciale di Roma. Pag. 209.

Dal Collo dott. P... G..., assistente nell'Istituto di Patologia generale della R. Università di Napoli. Pag. 191.

Diez dott. Salvatore, libero docente nella R. Università di Roma. Pag. 533.

Di Mattei prof. Eugenio, direttore dell'Istituto d'Igiene della R. Università di Catania. Pag. 117.

Ferrari dott. Cristoforo, assistente interno nell'Istituto di Clinica medica della R. Università di Roma. Pag. 132.

Franchini prof. Giuseppe, direttore della Scuola di Patologia coloniale della R. Università di Bologna. Pag. 96.

Graziani dott. Aldo, medico primario nel Manicomio dell'Osservanza, Imola. Pagina 573.

Greppi dott. Enrico, assistente della Clinica medica della R. Università di Pavia. Pag. 61.

Guccione dott. Filippo, aiuto nell'Istituto di Anatomia patologica della R. Università di Roma. Pag. 144.

La Torre dott. Michele, libero docente, aiuto nell'Istituto di Clinica medica della R. Università di Sassari. Pag. 622.

Lionetti dott. Giovanni, assistente nell'Istituto di Clinica dermosifilopatica della R. Università di Roma. Pag. 447.

Macciotta dott. Giuseppe, libero docente, aiuto nell'Istituto di Clinica pediatrica della R. Università di Sassari. Pag. 589.

Maggesi dott. Bruno, aiuto nella Scuola di Patologia coloniale della R. Università di Bologna. Pag. 96.

Mars dott. Carlo, R. Istituto di Patologia speciale medica della R. Università di Roma. Pag. 303.

Meo-Colombo dott.ssa Isabella, Istituto di Clinica medica della R. Università di Roma. Pag. 337.

Mino dott. Prospero, assistente onorario nell'Istituto di Clinica medica generale della R. Università di Torino. Pag. 365.

Monteleone dott. Remo, assistente nell'Istituto di Clinica medica della R. Università di Roma. Pag. 470.

Palmieri dott. Vincenzo Mario, Clinica per le malattie professionali della R. Università di Napoli. Pag. 356.

Paterni dott. Ludovico, Istituto di Anatomia patologica della R. Università di Roma. Pag 23.

Pighini dott. Giacomo, libero docente, Istituto psichiatrico di Reggio Emilia. Pagina 334.

Pontano dott. Tommaso, libero docente, medico primario, Reparto isolamento del Policlinico Umberto I, Roma. Pag. 265.

Pozzi dott. Arnaldo, assistente vol. nell'Istituto di Clinica medica della R. Università di Roma. Pag. 503.

Sabatucci dott. Francesco, libero docente, Clinica neuropsichiatrica della R. Università di Roma. Pag. 425.

Stefani dott. Antonio, assistente nell'Istituto di Anatomia patologica della R. Università di Firenze. Pag. 616.

Stefani dott. Stefano, Istituto di Patologia generale della R. Universtà di Roma. Pag. 49.

Trenti dott. Enrico, libero docente, aiuto nel R. Istituto di Clinica medica della R. Università di Roma. Pag. 512.

Venezian dott. Edmondo, assistente negli Ospedali Riuniti di Roma, Reparto Isolamento. Pag. 606.

Indice alfabetico delle memorie originali pubblicate nell'anno 1925 sulla *Sezione Medica del* " POLICLINICO "

Volume XXXII (1925)

LAVORI ORIGINALI.

RIVISTE SINTETICHE.

Anno XXXII Roma, 1° Gennaio 1925 Vol. XXXII-M (fasc. 1)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI

Clinico Medico di Roma

SOMMARIO

Il Policlinico *fa parte dell'Associazione internazionale della stampa, ne segue le norme. Pubblica in fine d'ogni memoria un breve* sunto o le conclusioni *scritte dall'autore.*

LAVORI ORIGINALI

I.

CLINICA MEDICA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI TORINO

Direttore: Prof. F. MICHELI

Aplasia delle vene sovraepatiche con persistenza della vena ombelicale.

Dott. PIO BASTAI, assistente.

PRELIMINARI. — Sono stati descritti, essenzialmente dal punto di vista anatomico e istologico, dei casi di aplasia delle vene sovraepatiche, e incidentalmente in taluno di questi è stata notata la persistenza della vena ombelicale, senza per altro che a questa sia stata attribuita una particolare importanza. D'altra parte sono anche stati descritti, per quanto sommariamente, sia dal punto di vista clinico che anatomico, dei casi di persistenza della vena ombelicale, detti anche impropriamente « casi di Baumgarten », e in taluno di questi è stata incidentalmente notata la concomitanza della aplasia delle sovraepatiche, alla quale non è però stato attribuito un particolare significato. Le due serie di osservazioni sono state cioè considerate come nettamente distinte, nonostante la possibile concomitanza delle due anomalie. Che questa concomitanza possa occorrere con relativa frequenza, data la estrema rarità di questi casi. è anche provato da due osservazioni personali che vengono illustrate in questa nota, nella quale mi propongo, oltre che di portare un contributo casi-

stico, sopratutto di mettere in evidenza i rapporti patogenetici delle due anomalie. È infatti intuitivo come il mancato sviluppo delle vene sovraepatiche, causando fin dalla vita intrauterina una stasi sottoepatica nel campo della ombelicale e della porta, possa, persistendo dopo la nascita, ostacolare il normale processo di obliterazione della vena ombelicale. Questa infatti sarà naturalmente chiamata a dare passaggio al sangue refluente per la porta — con essa ampiamente comunicante — permettendo per tal modo una circolazione collaterale per la via delle epigastriche già distese per la preesistente stasi, e forse anche, in conseguenza di questa, già comunicanti con la ombelicale stessa.

***

APLASIA E OBLITERAZIONE DELLE VENE SOVRAEPATICHE. — È questa una sindrome conosciuta quasi esclusivamente dal punto di vista anatomico, essendo nota soltanto attraverso reperti d'autopsia, senza che la diagnosi sia stata posta clinicamente, e perciò fatta oggetto di ricerche essenzialmente anatomiche e istologiche.

Si tratta di casi in cui le vene sovraepatiche sono o

1) completamente mancanti per aplasia congenita, Vanzetti (1919), osservazione personale (1924) e forse i casi di Gee (1871), di Penkert (1902) e di Fabris (1904).

2) in tutto o in parte obliterate per processi flebitici, Budd (1845), Cohn (1860), Frerichs (1861), Rosemblatt (1867), Eppinger (1876), Schüppel (1880), Hainski (1884), Mascka (1885), Lange (1886), Kelynack (1897), Churton (1899), Chiari (1899), Rolleston (1899), Lazarus-Barlow (1899), Thran (1899), Lichtenstern (1900), Rendu et Poulin (1901), Meystre (1901), Moore (1902), Kretz (1905), Vanzetti (1905), Abrisokow (1905), Umbreit (1906), Sternberg (1906), Issel (1907), Hübschmann (1912), Schmincke (1914), Burjan (1914), Parodi (1915), Hess (1915), Nishikawa (1916), Schmitt (1918), ecc.

I casi di aplasia vera sono del tutto eccezionali, almeno nella loro espressione completa, intesi come anomalia vascolare per cui viene a mancare completamente lo sviluppo di tutto il sistema delle vene emulgenti del fegato, delle quali quindi non si trova traccia. L'architettura del fegato in tali casi, come risulta dalla descrizione chiara e precisa che ne ha fatto il Vanzetti fin dal 1919, confermata anche nel caso di nostra osservazione che esporrò più avanti, e che viene ugualmente illustrata dal punto di vista istologico dallo stesso prof. Vanzetti, appare completamente capovolta nel senso che i lobuli epatici si trovano orientati, anzi che attorno alle vene centrolobulari, intorno agli spazi portali.

Meno eccezionali, per quanto rari, sono i casi in cui le vene sovraepatiche, pure essendo sviluppate, appaiono più o meno completamente obliterate per un processo di endoflebite che si inizia generalmente in corrispondenza degli sbocchi con una proliferazione dell'intima che porta alla stenosi degli sbocchi stessi. Si osserva cioè che le vene epatiche appaiono ampie e pervie in tutto il loro decorso dalla vena centrolubulare fino in prossimità degli sbocchi, ma quivi appaiono come strozzate fino al punto che il loro lume può essere ridotto a un

pertugio così piccolo da dar passaggio appena a un crine di cavallo. Questo processo viene ascritto per lo più a endoflebite di natura sifilitica, per quanto questa infezione non appaia sempre dimostrata. A priori però io non credo che si possa negare che anche una parte di questi casi non rappresentino più semplicemente delle anomalie congenite vere e proprie. Comunque non può correr dubbio sul fatto, che di qualunque natura sia questa alterazione, essa può manifestarsi già nel periodo di vita endouterina, per modo da determinare quei disturbi circolatori che le sono propri già avanti la nascita e subito dopo la nascita. Vedremo in seguito l'importanza di questo fatto.

È raro, almeno da quanto risulta dalle osservazioni finora studiate, che la lesione rimanga così limitata ai soli sbocchi. Il processo di endoflebite può propagarsi più o meno profondamente entro i rami venosi, e quindi portare di per sè alla occlusione dei rami intraepatici. Ancora più frequente è il caso che la stasi intraepatica e il processo flebitico favoriscano lo sviluppo di trombi che organizzandosi portano ugualmente alla obliterazione dei vasi. Questa obliterazione può estendersi anche a tutte le vene sovraepatiche e aversi quindi uno stato di cose che nei suoi effetti si sovrappone del tutto a quello della aplasia primitiva. Sia questa complicazione che la estensione del processo, può verificarsi anche durante la vita endouterina, e influire quindi sulla circolazione fetale e immediatamente dopo la nascita nella circolazione definitiva.

Dal punto di vista clinico si comprende come gli effetti della stasi possano essere molto diversi a seconda del grado della obliterazione, e possano fin anche rimanere praticamente indifferenti. Ma è certamente sorprendente come nonostante l'aplasia primitiva o l'obliterazione completa secondaria delle sovraepatiche, purchè lentamente determinatasi, e la conseguente gravissima stasi epatica e sottoepatica, possano mancare notevoli turbe generali, tanto da permettere un tenore di vita presso che normale. Vedremo la storia del nostro caso. Nel caso ricordato del Vanzetti si trattava di una donna di 29 anni che aveva portato a termine regolarmente 4 gravidanze, e venne a morte dopo avere presentato ascite con cospicuo tumore di milza, e come fatto terminale una emorragia gastrica da stasi portale.

Nei casi in cui tutto si limita a una semplice stenosi, per quanto accentuata, degli sbocchi, si comprende come i disturbi possano essere minimi. Quando però si manifestino le complicazioni suaccennate si possono avere fenomeni gravi, specie se l'estensione del processo endoflebitico o la trombosi si compiano tumultuosamente, e il compenso circolatorio non abbia tempo di stabilirsi. Nel II caso di nostra osservazione, che riferirò più avanti, alla stenosi semplice degli sbocchi, e per quanto fu dato vedere non ancora complicata od estesa, si aggiunse improvvisamente una trombosi acuta e totale di tutte le vene sovraepatiche che portò la nostra malata a morte per stasi acuta del fegato in poco più di una settimana.

***

Persistenza della vena ombelicale. — È noto come, dal momento della nascita, la vena ombelicale, venendo meno la sua funzione, vada incontro a un

processo di obliterazione, che si completa verso la fine del primo mese di vita, risultandone in fine un cordone fibroso che costituisce la parte fondamentale del ligamento rotondo del fegato. Soltanto l'ultima parte rimane talvolta pervia e comunica col seno della porta, prendendo nome di canale residuo (Restkanal). È anche noto che lungo il ligamento rotondo scorrono numerose venuzze dette porte accessorie o vene del Sappey, le quali in seguito a stasi portale che intervenga dopo la nascita possono dilatarsi, più o meno ampiamente, e facilitare la circolazione collaterale. La vena ombelicale invece, anche in tal caso, una volta occlusa, si ritiene che non possa più riaprirsi.

Esistono tuttavia dei casi, per quanto eccezionali, in cui si osserva nell'adulto la persistenza della vena ombelicale, non solo nel suo ultimo tratto, ma in tutta la sua lunghezza intraddominale dal seno sinistro della porta all'ombelico, dove comunica direttamente con le vene epigastriche. Sono i casi detti impropriamente di Baumgarten, poichè prima di lui erano stati descritti dal Cruveilhier, come riconosce lo stesso Baumgarten, e forse ancora precedentemente dal Monrò (1825) e dal Manec (1826) sebbene le loro osservazioni, che io non ho potuto consultare in originale, sembrino lasciare qualche dubbio per la loro incompletezza (1).

Comunque si tratta di individui in cui dopo la nascita la vena ombelicale invece di obliterarsi continua a rimanere pervia. Prima di discutere la ragione di questo fatto conviene richiamare alla memoria i fatti essenziali che si presentano nei soggetti in cui tale anomalia si è verificata.

Nel caso descritto dal Cruveilhier, sotto il titolo «Dilatazione delle vene succutanee addominali, ampia comunicazione di queste con la vena porta per mezzo della vena ombelicale, la quale aveva conservato il calibro che presenta nel feto» si trattava di un uomo di 48 anni, il quale aveva condotto una vita agitata e piena di strapazzi. Da vari anni si era accorto di notevoli varicosità delle vene sottocutanee addominali, che non gli davano però nessun fastidio particolare. Da un anno presentava i segni classici dello scirro del piloro. Non vi fu ascite, nè ittero. Venuto a morte non si trovò nulla di notevole a carico dello stomaco. Invece si trovò il fegato alquanto impiccolito e una cospicua splenomegalia. La vena ombelicale, completamente pervia e dilatata, sorgeva dal seno della porta e si portava all'ombelico, dove si metteva in ampia comunicazione con le vene sottocutanee addominali. Cruveilhier non fa cenno delle vene sovraepatiche, mentre afferma che il dotto di Aranzio era del tutto obliterato.

Dopo questa osservazione del Cruveilhier, altre ne seguirono, ma nessuna di queste appare sicura, tanto che il Giacomini è indotto a negar loro un valore reale trattandosi di osservazioni anteriori al 1859, anno in cui furono noti gli studi del Sappey sulle porte accessorie, per cui può nascere il dubbio

(1) È ricordato anche un caso di Ménière (1826); ma questo deve essere riferito a una diversa categoria di anomalie vascolari, anche per giudizio del Giacomini, essendosi riscontrata una disposizione delle valvole che dimostrava come il sangue scorresse dalle iliache verso la porta. Doveva quindi trattarsi di un arresto di sviluppo che ricorda quanto accade normalmente nei sauri e nei batraci.

che gli osservatori non ancora edotti di queste osservazioni (secondo il Giacomini compreso forse il Cruveilhier) potessero essere stati tratti in errore.

Se non che nel 1907 P. Baumgarten rese noto il caso conosciuto col suo nome.

Si trattava di un ragazzo di 16 anni, piuttosto gracile, ma che non aveva sofferto di alcuna malattia importante. Nell'ottobre 1905 si ammalò di infiammazione alla gola e contemporaneamente cominciò a manifestarsi un progressivo ingrossamento dell'addome che andò rapidamente aumentando, presentando i segni della ascite libera. Il liquido ascitico aveva i caratteri del trasudato. Peso specifico: 1006, oltre all'ascite era evidente un notevole deperimento generale, con enorme tumore splenico e anemia: Gl. r. 3.300.000; Gl. b. 2600 con leggera linfocitosi.

Fu posta la diagnosi di M. di Banti al III stadio, e l'ammalato venne sottoposto alla operazione del Talma; se non che essendosi verificate copiose e ripetute emorragie gastriche e fatti trombotici a carico delle epigastriche, l'ammalato venne a morte nel maggio 1906.

Alla necroscopia si trovò la vena ombelicale completamente pervia e comunicante col seno sinistro della porta, e in corrispondenza della cicatrice ombelicale con le vene epigastriche dilatate e tortuose. La vena ombelicale era pure ampia quanto un dito. Il fegato piccolo e atrofico, specialmente il lobo sinistro, e superficialmente si presentava irregolarmente bernoccoluto (oberflächlich groböckerig).

Microscopicamente il fegato presentava un modico aumento del connettivo interlobulare e un ispessimento della capsula. Non aumento del connettivo degli spazi portali.

Le alterazioni della milza erano fondamentalmente riconducibili alla stasi.

Questo caso, che clinicamente era stato scambiato per un caso di morbo di Banti, fu dal Baumgarten interpretato come una anomalia congenita, una specie di ipoplasia del fegato con persistenza della vena ombelicale. La splenomegalia ritenne Baumgarten che potesse essere spiegata ammettendo nella milza una funzione vicariante della funzione epatica.

E' curioso di rilevare come il Baumgarten, nonostante i fatti sopra riferiti, ritenesse che la vena ombelicale, nel suo caso, portasse sangue al fegato, piuttosto che servire da via di scarico della porta!

Baumgarten ritiene che il caso descritto dal Cruveilhier nel 1828, in cui appunto si erano verificati gli stessi fatti, sia da riferirsi a questo tipo di anomalia.

Osservazioni consimili sono state fatte in seguito da varie parti, fra gli altri dall'Eppinger. Le due osservazioni di questo autore, specialmente la prima, hanno per noi una importanza considerevole.

Nel primo caso si trattava di un ragazzo di 15 anni, il quale fin dal quinto anno di vita aveva presentato tumefazione addominale, forse con versamento libero, tanto da far pensare a una peritonite tubercolare. A 14 anni anemia, inappetenza, epistassi. Obbiettivamente fegato alquanto ingrandito. Milza molto voluminosa. Gl. r. 4.400.000; Gl. b. 4600. Morte dopo un anno.

All'autopsia il fegato apparve invece impiccolito, la milza fortemente ingrandita. La vena ombelicale pervia e dilatata (9 mm. di larghezza) e largamente comunicante con le vene epigastriche. La cava in rapporto col fegato ristretta e le *vene epatiche mancanti per la massima parte*. Normali la porta, le sue radici e le sue diramazioni intraepatiche.

Il secondo caso si riferiva a una ragazza di 23 anni, la quale da bambina aveva sofferto ripetutamente di itterizia. La madre riferiva che fin da piccola aveva avuto sempre il ventre grosso, per quanto questo non le arrecasse noie particolari. 14 giorni, prima di entrare all'ospedale, si era accorta che le gambe le gonfiavano e che l'addome veniva facendosi più voluminoso e teso. Contemporaneamente abbondante urinazione, forte sete e senso di fame (la malata era anche diabetica).

Obbiettivamente la malata si presentava notevolmente dimagrata e pallida. Diminuiti gli edemi agli arti e all'addome, apparvero evidenti delle varicosità in corrispondenza all'addome che potevano essere raffigurate da una Y rovesciata: si notava cioè in corrispondenza della cicatrice ombelicale una vena grossa quanto un dito che saliva tortuosamente in alto fin sulla parte inferiore dello sterno, e in basso da un tronco unico sorgevano subito sotto l'ombelico due rami che andavano verso gli inguini. Premendo col dito in corrispondenza del tronco superiore, subito al di sopra dell'ombelico, si notava un manifesto afflosciamento nella parte superiore della vena, segno evidente che il sangue aveva quivi un decorso dal basso in alto. Nell'addome si potevano dimostrare i segni di un modico versamento, e sopra tutto era evidente un grosso tumore di milza, mentre il fegato non era palpabile.

È da notare che l'esame delle orine rivelava una intensa glicosuria (fino a 100 grammi di glucosio eliminato giornalmente essendo le urine 3-4 litri).

Gl. r. 4.500.000; Gl. b. 4500. La malata venne a morte per sopravvenuta peritonite.

Alla necroscopia il fegato apparve deformato e irregolarmente nodoso. La capsula non molto ispessita. Non si osserva nulla di anormale a carico della vena splenica, nè a carico delle altre radici della porta. Nulla a carico delle vie biliari.

Il ligamento epato-ombelicale apparve ingrossato, e in esso scorreva la vena ombelicale dilatata, che comunicava da un lato con la porta, e dall'altro con le vene della parete addominale, tanto che iniettando acqua in queste se ne osservava immediatamente il deflusso dalla ombelicale. La milza, coi caratteri della milza da stasi, pesava gr. 1000.

Non è fatto alcun cenno sullo stato delle vene sovraepatiche.

Ma prima ancora dell'Eppinger un altro caso del genere aveva descritto il Benque. Si trattava di un giovane di 18 anni le cui prime sofferenze risalivano a tre anni prima. Si venne sviluppando una copiosa ascite con enorme splenomegalia. Gl. r. 4.000.000; Gl. b. 300. L'ammalato aveva abusato di birra. Alla necroscopia risultava oltre l'ascite una enorme splenomegalia (gr. 1350) mentre il fegato era piccolo e irregolarmente globoso. Nulla a carico della porta, delle sue radici e delle sue diramazioni, all'infuori di un notevole grado

di dilatazione. Al centro del ligamento rotondo scorreva la vena ombelicale, del diametro di circa 2 cm., che comunicava ampiamente, in corrispondenza della cicatrice ombelicale, con una vena che andava a sboccare nella iliaca interna, mentre in alto comunicava ampiamente con il seno della porta. E' detto espressamente che nulla di notevole esisteva a carico delle vene epatiche e della cava inferiore.

E' pure da ricordare il caso di Masuda. Si trattava di una donna di 48 anni che venne a morte per nefrite cronica, dopo aver presentato, insieme al quadro della insufficienza cardiorenale, quello della malattia di Banti. Alla necroscopia si trovarono i segni della nefrite cronica con ipertrofia cardiaca. Profonde alterazioni del fegato, splenomegalia; dilatazione e sclerosi della porta e della splenica; endoflebite della cava inferiore e degli sbocchi delle sovraepatiche.

La vena ombelicale era grossa quanto un dito, e comunicava con le vene ipogastrica ed epigastrica.

Riassumendo si può dire che i casi così detti di Baumgarten costituiscono un complesso anatomico e clinico assai più ampio di quanto non potrebbe lasciar supporre la dizione «persistenza della vena ombelicale». Anatomicamente infatti la persistenza della vena ombelicale si sovrappone al complesso di modificazioni vascolari che costituiscono il circolo collaterale da stasi portale, e si accompagna ad alterazioni del fegato e a una cospicua splenomegalia. E' poi significativo il fatto che talvolta (primo caso di Eppinger) si è trovata una obliterazione quasi completa delle vene sovraepatiche.

Clinicamente si tratta di una malattia di lunga durata, i segni della quale, per quanto indeterminati, possono risalire alla prima infanzia. Nel suo pieno sviluppo la malattia assume le sembianze della sindrome di Banti caratterizzata dalla splenomegalia e dalla ascite secondaria, accompagnata da leucopenia e linfocitosi.

A parte poi lo stato della vena ombelicale e delle vene sovraepatiche, il quadro anatomico o clinico nei casi detti di Baumgarten e in quelli di aplasia delle sovraepatiche si sovrappongono sostanzialmente.

***

Dopo questi rapidi ricordi sui casi di aplasia od obliterazione delle vene sovraepatiche, e sui casi detti di Baumgarten, passiamo a considerare i nostri casi personali osservati col prof. Micheli, in cui i due fatti si trovano associati.

1ª Osservazione. — S. M. di anni 43, domestica, nubile, da Feleto Canavese, entrata in Clinica il giorno 3 dicembre 1923 e quivi morta il 29 gennaio 1924.

Il padre risulta morto all'età di 72 anni per malattia di cuore, mentre la madre, che conta attualmente 81 anno, è tuttora vivente e non appare affetta da altri disturbi eccetto quelli inerenti alla sua età. Pare che la madre non abbia avuto gravidanze abortive; risulta invece un'alta mortalità infantile. Infatti dei fratelli della malata nati vivi, cinque morirono in tenera età — da pochi giorni dopo la nascita a qualche anno — per mali ignoti alla paziente, e una sorella morì a 28 anni, anche questa per malattia non precisata.

La malata, unica superstite, nata regolarmente a termine, crebbe normalmente e non presentò difetti fisici o psichici. Nella prima infanzia sofferse di roseola, di pertosse e di scarlattina, malattie delle quali guarì completamente. Fin dall'età di 9-10 anni è andata di tanto in tanto, a periodi irregolari, soggetta a cefalee piuttosto intense e a volte persistenti per vari giorni di seguito. Mestruò a 14 anni, e le successive ricorrenze si ripresentarono a periodi regolari, normali per quantità e durata, accompagnate per altro spesso da dolori lombosacrali di modica intensità.

A 18 anni, durante una epidemia di tifo che infieriva nel paese di nascita della malata, anch'essa ne fu colpita, per quanto in forma lieve, tanto che ne guarì in circa un mese. Fu nel corso di questa malattia che si manifestarono i primi segni, avvertiti dalla paziente, riferibili alla malattia per la quale ha richiesto le cure della Clinica. Durante l'infezione tifica notò infatti una cospicua tumefazione e tensione dell'addome che andava molto al di là di quelle solite ad osservarsi in questa malattia, e che persisterono immutate dopo la scomparsa della febbre e degli altri segni della infezione. Fu solo dopo circa due mesi che la tumefazione addominale cominciò a diminuire fino a scomparire del tutto in capo a circa tre mesi. L'ammalata ricorda che il periodo di decrescenza della tumefazione addominale si accompagnò ad abbondante urinazione.

La malata non ebbe a lamentare gravi disturbi dai 18 ai 23 anni, per quanto ogni tanto le sembrasse che l'addome aumentasse di volume, per quanto leggermente e per brevi periodi — una o due settimane —.

A 23 anni si manifestò nuovamente una cospicua tumefazione addominale, accompagnata da anoressia, nausea, talvolta vomito, questa volta non occasionata da alcuna causa apparente. Dopo 5-6 mesi l'addome riprese a ridursi fino a ritornare quasi del tutto normale, anche questa volta in seguito ad abbondante urinazione. Riprese le proprie occupazioni, l'ammalata ebbe di tanto in tanto ad avvertire senso doloroso di peso all'epigastrio, che per altro non le impediva di attendere alle faccende di casa.

Una ripresa dei fatti addominali l'ammalata ebbe a lamentare a 27 anni, in seguito a una eresipela alla faccia. Questa volta ebbero la durata di poco più d'un mese, e scomparvero al solito accompagnandosi ad abbondante urinazione. In questa occasione l'ammalata avvertì anche un molesto dolore puntorio alla regione epatica, per la durata di qualche giorno.

Dopo un periodo di sei anni di benessere quasi completo, non avvertendo la malata che qualche dolore all'epigastrio di tanto in tanto, nel 1913, si manifestò ancora cospicua tumefazione all'addome, per cui la paziente, ricoverata in ospedale, fu sottoposta a laparotomia. La malata non sa dare indicazioni nè circa lo scopo dell'intervento, nè circa l'entità della operazione, ma lascia presumere si trattasse della operazione del Talma. Se non che in breve l'addome riprese ad aumentare, e al dire della malata, non ritornò più al volume normale, per quanto non eccessivamente tumido, tanto da permettere alla malata di disimpegnare le proprie faccende per i dieci anni successivi.

Nella primavera dell'anno 1923 la tumefazione addominale riprese ad aumentare fino a raggiungere un volume considerevolissimo. Si ebbe una breve e incompleta remissione nel luglio, anche questa volta in seguito ad abbondante urinazione, e quindi una nuova ripresa, tanto da rendere necessaria la paracentesi che fu praticata ripetutamente, estraendosi ogni volta dagli otto ai dieci litri di liquido.

In questi ultimi mesi è comparsa una lieve tinta itterica e si sono manifestati leggeri edemi agli arti inferiori.

Esame obbiettivo. — E' donna di mediocre statura, regolarmente conformata, di colorito bruno, mediocremente intelligente. Il suo stato di nutrizione appare alquanto scadente, essendo un po' pallide la cute e le mucose, sulle quali appare evidente, specie in corrispondenza delle sclere, una lieve tinta subitterica, scarso il pannicolo adiposo e notevolmente ipotoniche le masse muscolari. L'esame della temperatura dimostra qualche lieve rialzo termico serale che non raggiunge quasi mai i 38° (temp. interna). Il polso leggermente frequente (90° al m') facilmente compressibile. Pressione vasale 80/60. Il respiro frequente (circa 30 respiri al m') a tipo prevalentemente costale.

Cranio ben conformato, indolente alla pressione. La malata accusa però cefalea spontanea a tipo diffuso. I bulbi oculari si muovono regolarmente in ogni senso, e le pupille, regolari per contorno e ampiezza, reagiscono normalmente alla luce e alla accomodazione. Tratti mimici regolari e sensi specifici integri. Nulla di notevole a carico della bocca e del faringe.

Al collo non si palpano ghiandole, nè si notano pulsazioni anormali.

L'esame del torace non rivela fatti patologici a carico dell'apparato respiratorio; soltanto alla base di destra il respiro appare scarso e accompagnato da qualche rumore di sfregamento. Il cuore non risulta modificato dalla norma per volume; sul precordio non si palpano fremiti, e alla ascoltazione, se si prescinde dal rilievo di un leggero soffio di tipo anorganico, non si apprezzano rumori anormali.

Addome. — Appare grandemente aumentato di volume, al tempo stesso prominente e svasato ai fianchi. La sua circonferenza a livello della cicatrice ombelicale è di 108 centimetri. Alla sua superficie si osserva lieve dilatazione delle vene superficiali, specie laterali. La cicatrice ombelicale appare prominente, ma non si nota alcun accenno alla formazione di un *caput medusae*. Sono evidenti i segni di un copioso versamento libero endoperitoneale. La palpazione non riesce dolorosa. Tutt'al più si risveglia una lieve dolenzia alla regione epigastrica, dove anche spontaneamente talvolta la malata accusa lieve dolore. L'addome appare teso tanto da non permettere un esame utile degli organi addominali. Soltanto dopo svuotamento con la paracentesi si possono ottenere risultati attendibili. In queste condizioni l'addome appare rilassato, ben trattabile. Non si palpano masse profonde. Il fegato si palpa appena nelle profonde ispirazioni, indurito, non dolente. In alto si fissa con la percussione al bordo superiore della sesta costa. La milza deborda di circa tre dita dall'arco costale, notevolmente indurita, a margine arrotondato, senza incisure, non dolente. Sulla ascellare media raggiunge in alto la settima costa.

Alvo e minzione regolari.

Nulla di notevole si nota all'esame degli arti, eccetto leggeri edemi malleolari. Riflessi achillei e patellari presenti e normali.

Esami complementari. — Orine: in scarsa quantità (200-300 cc. nelle 24 ore); peso specifico: 1020-1030; a volte tracce d'albumina; glucosio assente; urobilina: abbondante; pigmenti biliari: assenti; nel sedimento nessun elemento patologico.

Sangue: Hb. 85; Gl. rossi 4,9 val. gl. 0,87; Gl. bianchi 5.600, scesi gradualmente fino a 1300; pol. n. 63 %; pol. eos. 7 %; pol. bas. o. Linfociti 24 % e Mon. 6. Nel siero di sangue: Nl. mmgr. 23 %; NaCl.: 0,592 %; Refrattometria 49,3.

Ricambio emoglobinico: orine cc. 200: urobilina: reaz. positiva 1: 80-90; Feci gr. 135; bilinogeno 1 : 2814; siero di sangue: reaz. diretta 1 : 100.000 (v. den Berg); liquido ascitico: reaz. diretta 1 :100.000 (v. den Berg).

Liquido ascitico: di colorito giallo citrino; aspetto: quasi limpido; densità: 1006; Reaz. di Rivalta: negativa; Albumina 10%. Nel sedimento: qualche globulo rosso; rari linfociti; qualche cellula di sfaldamento.

E' a notare che dal liquido ascitico si è sviluppato costantemente il *bacterium coli*.

Il sondaggio duodenale non ha messo in rilievo nulla di particolare.

La reaz. di Wassermann ha dato ripetutamente risultato negativo.

Decorso: la malata durante la sua degenza in clinica è andata incontro a evidente deperimento e scadimento delle forze. Si sono praticate regolarmente abbondanti estrazioni di liquido ascitico (circa 10 litri per volta) per alleviare i disturbi inerenti al versamento peritoneale. Ma mostrando questo una irresistibile tendenza a riprodursi, nonostante la somministrazione dei più attivi preparati diuretici — novasurol, ecc. — e ricordando come altra volta in passato la malata avesse ricevuto giovamento dalla operazione del Talma, viene consigliato nuovamente questo intervento. Ma pochi giorni dopo la malata viene a morte.

Autopsia parziale eseguita dal prof. Vanzetti il giorno 2 febbraio 1924 (12 h. dopo la morte). Non si aprì il cranio.

Esame esterno. — Stato di nutrizione discreto, muscolatura poco sviluppata; cute e sclere di color giallognolo per subittero. All'esame esterno dell'addome, che è tumido, si vede una ferita lineare mediana laparotomica recente che va dall'ombelico alla sinfisi pubica. Lateralmente alla linea mediana verso sinistra, si nota una cicatrice bianca lineare longitudinale, lunga circa 10 cm., dovuta ad operazione antica laparotomica (nel 1911). Non si vedono vene sottocutanee attorno all'ombelico.

Esame interno: *Cavità toracica.* — Nulla di patologico all'esame esterno dei polmoni e del cuore. All'esame interno del cuore si trova il foro di Botallo pervio, ma obliquo. Il margine libero della mitrale è leggermente ispessito e rugoso, però senza deposizione recente di fibrina, nè presenza di verruche. Nei polmoni edema ed ipostasi.

Cavità addominale. — Esiste una aderenza stabilita dall'operazione recente di Talma tra il grande omento e la fascia aponeurotica della parete anteriore addominale, aderenza che si lacera aprendo la cavità addominale. C'è abbondante idrope ascite. Nella regione iliaca sinistra il grande omento e alcune anse del tenue sono solidamente aderenti al peritoneo parietale per mezzo di un connettivo molto vascolarizzato. Le vene epiploiche comunicano quivi con le vene sottocutanee e muscolari: il peritoneo parietale circostante è vascolarizzato e leggermente ispessito. I vasi epiploici e quelli sottoaponeurotici della parete addominale sono congesti ed in parte chiusi anche da trombi recentissimi. Il legamento rotondo del fegato (cordone ombelicale) è enormemente dilatato (in alcuni punti è della grossezza di un dito mignolo) ed in parte anche varicoso. Si scorge per trasparenza un grosso vaso situato al centro del cordone ombelicale, che appare di color bluastro. Al taglio del cordone, al centro di esso, si trova un vaso sanguigno beante di 5 mm. circa di diametro, zaffato da un trombo recentissimo e con una parete molto spessa ed elastica: la parete è avvolta da grasso e più esternamente dal foglietto parietale del peritoneo. Questo si continua in alto fino all'ilo del fegato, dove comunica ampiamente col seno della porta, mentre in basso raggiunge la cicatrice ombelicale, in corrispondenza della quale comunica direttamente con le vene epigastriche.

Le vene mesenteriche, ampie e beanti al taglio, sono occupate in parte da trombi recentissimi.

Milza: Vena splenica dilatata e ripiena di coaguli. Peso dell'organo gr. 320. Aderenze tenaci tra il perisplenio e il peritoneo. Capsula ispessita e fibrosa, or più or meno a seconda dei punti. Si trovano vere placche fibrose circoscritte della capsula dovute a perisplenite adesiva cronica. La consistenza dell'organo è normale. Al taglio la polpa è abbondante, di color rosso chiaro, ricca di sangue. Trabecole visibili, non i follicoli.

Vena porta: molto dilatata sia nelle diramazioni, sia nel tronco principale all'ilo del fegato. Qui è occlusa da un grosso trombo recentissimo che si ramifica, penetrando nei rami intraepatici. L'intima è liscia, in qualche punto bianco splendente.

Fegato: aderenze multiple, fibrose, vascolarizzate, tenaci tra la capsula della superficie superiore e il peritoneo parietale. Peso dell'organo gr. 1300. Superficie esterna molto irregolare, bernoccoluta per l'esistenza di grossi nodi sporgenti di color rosso vinoso, separati l'uno dall'altro da rientramenti pianeggianti connettivali riguardanti il pariepate ispessito. I nodi sono di varia grandezza, e conferiscono alla superficie dell'organo un aspetto mammellonato. Il pariepate ha pure delle placche callose bianco-splendenti molto spesse e vascolarizzate. La consistenza dell'organo è leggermente aumentata. Al taglio l'aspetto è variegato: il parenchima si presenta ad isole di colorito giallo rossastro alternate a zone rosso cupe, e non lascia riconoscere la struttura normale. I grossi nodi sporgenti hanno una superficie di sezione di color rosso diffuso con variegature roseo-giallastre di parenchima. Si osserva qua e là qualche travata connettivale per lo più in rapporto col decorso dei vasi. I vasi portali sono circondati da abbondante connettivo e in gran parte occlusi da trombi re-

centissimi. I dotti biliari sono beanti e pieni di bile densa e trasparente. La cistifellea è piuttosto piccola e ripiena di bile verde e densa.

Le *grandi vene sovraepatiche,* ricercate al punto del loro sbocco nella vena cava inferiore, sono mancanti. A destra c'è una piccola saccoccia che comunica col lume della vena cava, del diametro di 3-4 mm., e che si continua con uno stretto canale a fondo cieco, che permette il passaggio di uno specillo di piccolo calibro. Lo sbocco del ramo sinisto non si trova. Delle piccole vene epatiche non si riesce a trovare che lo sbocco di una sola di esse. La vena cava ha una parete leggermente ispessita. Ad occhio nudo, e meglio con la lente di ingrandimento, si vedono piccole placche giallognole nell'intima della vena cava inferiore in corrispondenza di qualche punto del solco epatico.

Pancreas, reni, surrenali: nulla di patologico.

Intestino e stomaco: edema ed iperemia passiva della mucosa che è ricoperta da un abbondante strato di catarro, e presenta qualche erosione emorragica.

Imene intatto: orifizio dell'imene circolare.

Utero verginale: foro uterino esterno rotondo. Un po' di muco è depositato sul muso di tinca.

Ovaie e vescica urinaria: nulla di patologico.

Aorta liscia.

Diagnosi anatomica. — Lieve sclerosi di parte del margine libero della mitrale.

Milza da stasi. Edema, stasi, e catarro cronico dello stomaco e intestino: nello stomaco piccole erosioni emorragiche.

Aplasia delle vene sovraepatiche.

Fegato da stasi (?); manca la caratteristica struttura acinosa: probabile iperplasia nodosa.

Persistenza della vena ombelicale.

Esame istologico. — Per l'esame istologico rimando alla descrizione che ne farà il prof. Vanzetti sull'*Archivio per le Scienze Mediche.* Ricorderò soltanto che l'esame istologico ha rivelato fra l'altro la presenza di un carcinoma iniziale delle vie biliari, appena sospettabile macroscopicamente, e che deve avere influito non poco nel decadimento generale della malata osservato negli ultimi mesi.

Per quanto riguarda la minuta struttura del fegato e le alterazioni in esso riscontrate, si è notata una notevole corrispondenza con quanto dallo stesso prof. Vanzetti era stato rilevato nel suo caso più volte ricordato di aplasia primitiva delle vene sovraepatiche.

II. Osservazione. — A. F. di anni 32, maritata con prole, di Firenze, entrata in Clinica l'8-2-1920 e morta il 17 dello stesso mese.

Appartenente a famiglia sana — un fratello morto in tenera età di malattia non precisata, altre due sorelle vive e sane — con genitori ancora viventi e in buono stato di salute, non ricorda di avere sofferto malattie importanti, tranne il morbillo, decorso senza complicazioni, nell'infanzia e nella adolescenza. Crebbe sana e si sviluppò normalmente. Mestruata a 15 anni si maritò a 26 con un uomo sano dal quale ebbe tre gravidanze a termine. Non aborti. Tutti e tre i figli sono viventi e in buono stato di salute. L'ultima gravidanza, superata come le altre due senza particolari disturbi, è terminata regolarmente 14 giorni prima del manifestarsi dei primi segni della malattia attuale. L'ammalata non si accorse di alcuna irregolarità nel parto nè di alcuna manifestazione anormale dopo; fra l'altro non fu avvertita febbre, e anche la lochiazione non si manifestò diversamente che dopo i due parti precedenti.

Tre giorni avanti il suo ingresso in Clinica la malata fu colta da senso di peso e di oppressione dolorosa all'addome, ma sopratutto alla regione epigastrica ed epatica. A questo fatto fondamentale si aggiunse fin dal primo giorno profondo malessere, inappetenza, nausea con qualche conato di vomito. Non sa dire se fin dal primo giorno vi fosse febbre, ma certo questa apparve nei giorni seguenti. Intanto la tensione addominale andò aumentando con grande

rapidità, l'addome si fece tumido, globoso, dolente ovunque. Alvo leggermente stitico, minzione regolare. In queste condizioni la malata entra in Clinica.

Esame obbiettivo. — È una donna regolarmente conformata, di statura piuttosto bassa, in buono stato di nutrizione generale, con pannicolo adiposo abbondante, e con masse muscolari discretamente sviluppate e toniche. Il colorito della cute è leggermente roseo, per quanto la malata appaia manifestamente emaciata e sofferente. Nessun accenno a tinta itterica. Si presenta piuttosto abbattuta, si lamenta di notevoli continue sofferenze all'addome e di un molesto senso di tensione. È molestata da singhiozzo. Risponde esaurientemente alle domande e appare perfettamente orientata. Il polso è ritmico, leggermente frequente: 75-85 al m'. Il respiro superficiale, prevalentemente costale, frequente: 26-30 al m'. La temperatura oscilla fra i 38 e 38.5, e passa quasi inavvertita alla malata.

L'apparato ghiandolare linfatico superficiale non appare alterato.

Il capo è ben conformato e non appare dolente nè spontaneamente nè alla pressione. Normale l'apparato visivo. Integri gli altri organi dei sensi. Tratti mimici regolari. La lingua viene sporta normalmente, ma appare alquanto arrossata ai bordi e patinosa al centro. Retrobocca e faringe normali.

L'esame sistematico dell'apparato respiratorio e circolatorio non rivela modificazioni dalla norma. Soltanto è a notare che l'escursione polmonare in basso appare alquanto ridotta.

L'addome appare straordinariamente teso, leggermente svasato sui fianchi, dolente alla palpazione. La cicatrice ombelicale appare appianata e si osserva alla superficie dell'addome evidente la rete venosa superficiale. Con l'esame sistematico si mette in evidenza un notevolissimo meteorismo, e segni evidenti di un versamento endoperitoneale discretamente abbondante. Non si riesce a palpare la milza. In corrispondenza dell'arco costale di destra invece con la palpazione a scossa si riesce ad apprezzare il fegato duro, dolentissimo, di cui si può anche apprezzare indistintamente il margine inferiore ad almeno tre dita sotto l'arco costale. Neanche dopo la paracentesi si possono ottenere rilievi più precisi, perchè il liquido ascitico esce con difficoltà e si arresta dopo il primo zampillo, evidentemente per interposizione delle anse intestinali contro la cannula del trequarti; perciò non si riesce a estrarre che una piccola quantità di liquido (circa 150 cc.).

Agli arti inferiori si notano leggeri edemi. Normali i riflessi.

L'esame ginecologico conforme alla norma, data la pregressa recente gravidanza.

Esami complementari. — Liquido ascitico; colore: giallo ambra; aspetto quasi limpido; densità: 1016; albumina: 19 $_0/^{00}$; Rivalta: incerta. Nel sedimento: scarsi linfociti; qualche globulo rosso; rarissimi leucociti; rare cellule di sfaldamento.

Orine: colore: rosso mattone; aspetto: leggermente torbido; albumina: assente; glucosio: assente; urobilina: abbondante; pigmenti biliari: assenti; Nel sedimento: non elementi anormali. Reazione di Wassermann: negativa.

Hb 84. Gl. r. 4.600.000. Gl. b. 7.800, di cui 73 % pol. neutrofili, 2 % eosinofili, 20 % linfociti, 8 % monociti.

Le condizioni della malata si sono andate aggravando rapidamente.

Già al secondo giorno dopo il suo ingresso in clinica le sue sofferenze si sono fatte più intense, un più profondo senso di abbattimento si è venuto impadronendo della malata, mentre contemporaneamente l'addome è andato facendosi anche più teso e più dolente. Sono comparsi i primi segni di stordimento, con senso di sonnolenza e subcoscienza. Al terzo giorno la malata solo di tanto in tanto è apparsa cosciente, e i giorni seguenti è apparsa del tutto assente. In tali condizioni la malata è venuta a morte dopo 6 giorni di degenza in clinica, e dopo 10 giorni dall'inizio apparente della malattia.

Il reperto necroscopico fu il seguente:

Al torace: apparato respiratorio del tutto normale se si eccettua una leggera ipostasi bilateralmente.

Cuore: di volume normale, presenta normali orifici atrio-ventricolari. Il miocardio non presenta alterazioni apprezzabili macroscopicamente. Nulla a carico del pericardio.

Addome: straordinariamente teso, con evidente rete venosa superficiale.

All'apertura la massa intestinale tende ad uscire all'esterno per il suo enorme rigonfiamento da gas.

Nel cavo addominale si raccoglie pure una notevole quantità di liquido coi caretteri sopra ricordati (nella quantità di circa 4 litri). Il peritoneo appare liscio e trasparente. La milza non appare ingrandita nè aumentata di consistenza.

Il fegato è fortemente ingrandito, duro, con capsula tesa, ma liscia e non ispessita. Appare di colorito bruno. Sulla superficie di taglio si vedono qua e là delle chiazze emorragiche più o meno estese.

I dotti biliari appaiono pervi e normali nelle loro diverse parti. Normale la cistifellea e ripiena di bile limpida. La vena porta, esaminata sia nelle sue radici che nel suo tronco, e, per quanto è possibile ad occhio nudo, lungo i suoi tronchi principali appare ampia, e del tutto pervia. Anche le vene mesenteriche appaiono libere e pervie, esse pure alquanto dilatate. La vena splenica al contrario non sembra dilatata. Il ligamento rotondo appare percorso lungo tutto il suo percorso da un vaso centrale, la vena ombelicale, del diametro di quattro o cinque millimetri, avvolto uniformemente dal tessuto fibroso e grassoso del ligamento rotondo. Questa vena comunica direttamente col ramo sinistro della vena porta, e distalmente percorre tutto il ligamento rotondo fino all'ombelico, dove si mette in comunicazione colle vene epigastriche.

Asportato il fegato dalla cavità addominale e ricercate le vene sovraepatiche al loro sbocco nella vena cava si osservano al loro posto come dei piccoli ciuffi biancastri che pescano nel lume della cava. Osservati più attentamente si riconosce che essi non sono altro che dei piccoli trombi che fuoriuscendo dalle vene epatiche protrudono nel lume della cava. Gli sbocchi delle vene sovraepatiche restano così occlusi. Il loro lume è così ristretto che vi può passare appena con uno spillo. Soltanto il ramo proveniente dal lobo sinistro appare un po' più ampio e libero da trombi. Praticato un taglio longitudinale in corrispondenza degli sbocchi, si osserva che al lume così ristretto corrispondente agli sbocchi fa seguito verso l'interno del fegato un lume ampio, anzi notevolmente dilatato, ma completamente occupato da trombi recentissimi.

Osservando ora più attentamente la superficie di taglio del fegato si riesce assai facilmente a seguire la trombosi lungo i rami delle sovraepatiche, mentre appaiono liberi quelli portali, contrariamente a quanto a prima vista sembrava doversi supporre.

La superficie interna della vena cava inferiore appare liscia e completamente libera da processi di endoflebite e di trombosi.

Al rene e agli altri organi genito-urinari nulla di notevole.

L'esame degli organi genitali non dimostra macroscopicamente nulla di anormale. Soltanto la superficie interna dell'utero appare forse alquanto arrossata. Nulla alle trombe e alle ovaie.

Diagnosi anatomica: Stenosi degli sbocchi delle vene sovraepatiche. Trombosi delle vene sovraepatiche, probabilmente in seguito a lieve infezione puerperale. Ascite.

Pervietà della vena ombellicale.

Esame istologico: Fegato: presenta i caratteri della stasi acuta con numerose emorragie recenti di grandezza varia, alcune visibili anche ad occhio nudo, altre più numerose, microscopiche. L'infiltrazione sanguigna si trova però diffusa quasi ovunque. specialmente attorno ai rami medi e grandi delle sovraepatiche. Queste inoltre sono occupate da trombi recenti, fibrinosi, per quasi tutta la loro lunghezza, e appaiono dilatate fin presso il loro sbocco nella cava. A pochi mm. da questa il loro orificio appare straordinariamente ristretto, per antica proliferazione dell'intima, che ne occlude quasi interamente il lume. Da questo fuoriesce una parte del trombo occludente. Le pareti delle vene sovraepatiche appaiono leggermente iperplastiche, con abbondante sovra-

produzione di fibre elastiche. Nulla a carico della porta e delle sue diramazioni, nè a carico delle vie biliari.

Milza: lieve stasi.

Epicrisi. — L'interpretazione di questi due casi risulta intuitiva per l'evidenza dei reperti anatomici. Nel primo caso si è trattato di una aplasia congenita delle vene sovraepatiche — come è confermato anche dallo studio istologico sul quale riferisce il prof. Vanzetti — con persistenza della vena ombelicale; nel secondo si è trattato di una stenosi degli sbocchi complicatasi con una trombosi delle vene sovraepatiche stesse, la quale avendo determinato una stasi acuta del fegato portò l'ammalata alla morte. È probabile che siasi trattato di una trombosi di natura infettiva d'origine genitale, dato il precedente recente parto, per quanto nulla di particolare siasi notato macroscopicamente a carico dell'apparato genitale. Anche in questo caso poi si è notata la persistenza della vena ombelicale, per cui è da ritenere che la stenosi delle sovraepatiche, di qualunque natura sia stata, siasi originata prima della nascita. È anche da domandarsi se questa stenosi sia da attribuirsi a sifilide congenita. Per quanto la reazione di Wassermann fosse negativa e non si notassero altri segni di sifilide, credo tuttavia che questo concetto non sia del tutto da escludersi; ma è anche possibile una origine diversa, non esclusa una anomalia di sviluppo.

***

Patogenesi. — Ma la questione di gran lunga più importante è quella di precisare, per quanto è possibile, gli eventuali rapporti tra i due fatti che stanno evidentemente alla base di tutta la sindrome, e cioè l'aplasia delle vene sovraepatiche e la persistenza della vena ombelicale.

Vediamo prima di tutto come si possano comprendere questi fatti. E cominciamo dal caso della aplasia primitiva delle sovraepatiche con persistenza della vena ombelicale, due fatti cioè congeniti per definizione. S'intende che quanto si dirà per questo caso varrà anche per gli altri consimili, per es: quello di Penkert e il 1° di Eppinger, in cui si sono trovati sostanzialmente gli stessi due fatti, sebbene dai due osservatori si sia posto in luce, in modo secondo noi arbitrario, rispettivamente l'uno o l'altro dei due fatti constatati senza tenere sufficientemente conto dell'altro.

Secondo il mio modo di vedere si deve ammettere che l'aplasia primitiva delle sovraepatiche sia il fatto primitivo, e la persistenza della vena ombelicale secondaria conseguente alla stasi portale determinatasi durante la vita intrauterina e persistente dopo la nascita.

Per comprendere questo concetto bisogna tener presenti i dati fondamentali sulla circolazione durante la vita fetale.

Il sangue arterioso proveniente dalla placenta giunge a mezzo della vena ombelicale fino all'ilo del fegato, dove si divide in due parti: la prima per mezzo del dotto venoso di Aranzio immette direttamente nella cava inferiore e quindi viene portata al cuore; la seconda invece si suddivide nell'interno

del fegato seguendo i capillari comuni al sangue portale (venoso) che vi giunge in quantità molto scarsa dagli organi addominali. Tutto questo sangue viene raccolto normalmente dalle vene sovraepatiche che lo immettono nella cava inferiore. Ma se per anomalia di sviluppo o per processo di endoflebite le vene sovraepatiche o non si formano o vengono obliterate, necessariamente si avrà una stasi che si farà sentire in tutto l'albero portale e in quello della vena ombelicale fino alla placenta. In tal caso è presumibile che nel campo della porta avvenga quel che succede nell'adulto quando appunto si verifica la stessa stasi portale, per es.: da cirrosi epatica. Si formerà cioè un circolo collaterale per amplificazione e moltiplicazione delle anastamosi tra la circolazione portale e quella generale. In modo particolare si dilateranno le vene epigastriche superiori e inferiori.

Consideriamo ora quel che accadrà nel campo della vena ombelicale che risente la stessa stasi. Bisogna ricordare che normalmente la vena ombelicale non dà e non riceve normalmente collaterali; quindi è da domandarsi se sia possibile che durante la vita fetale queste comunicazioni possano formarsi in casi patologici. È questa una supposizione logica, ma non si può ammetterla che come eventualità possibile o probabile. Si può però osservare che non è necessario che queste comunicazioni si formino prima della nascita, per comprendere la possibilità della sua mancata obliterazione. Basta pensare che immediatamente dopo la nascita, nel processo di cicatrizzazione del cordone ombelicale in corrispondenza della regione omonima, che importa necessariamente neoformazione di vasi, si verifichino appunto queste comunicazioni, che del resto rappresentano un fatto normale, e che vengano esagerate dal fatto della stasi persisente, per comprendere come la vena ombelicale turgida di sangue, invece di andare incontro al normale processo di obliterazione, rimanga pervia e avvii a poco a poco il sangue refluo dal fegato per i vasi di nuova formazione e comunicanti con essa in corrispondenza della cicatrice ombellicale. Si comprende anche come, una volta iniziata questa corrente, possano le comunicazioni amplificarsi e raggiungere una insolita ampiezza, proporzionata al grado della stasi e alla sua durata indefinita.

Tutto questo risulta tanto verosimile da rasentare la realtà stessa. Ma resta invece del tutto oscuro il fatto da noi constatato e già notato da vari altri osservatori, voglio dire che mentre in tali casi la vena ombelicale rimane pervia, il dotto di Aranzio invece si oblitera completamente, là dove sarebbe da aspettarsi che anch'esso, risentendo ugualmente gli effetti della stasi, tanto durante la vita endouterina che dopo la nascita, dovesse rimanere ugualmente pervio. Per me il fatto rimane molto oscuro. Certamente non si può ammettere la curiosa opinione del Baumgarten, il quale nel suo caso sopra ricordato, nonostante l'ascite e i concomitanti segni della stasi portale, esprimeva lo strano giudizio che la vena ombelicale continuasse a portare anche dopo la nascita il sangue verso il fegato ed essendo la quantità di sangue molto minore che quella recata durante la vita fetale, la vena ombelicale poteva essere sufficiente a scaricarlo interamente senza l'ausilio del dotto di Aranzio, che perciò si obliterò come normalmente. Forse il minor apporto di sangue al fegato immediatamente dopo

la nascita può invece avere una importanza notevole in quanto importa una minor quantità di sangue refluente, per lo scarico del quale sono sufficienti le comunicazioni anastomotiche della porta e della ombelicale con la circolazione generale.

Interessa ora di precisare a quali casi si possa applicare la interpretazione suesposta. È anzi tutto evidente che essa può valere non solo per i casi di aplasia congenita delle vene sovraepatiche, che è di certo eccezionalmente rara, ma anche per quei casi in cui di vera aplasia non si può parlare, mentre l'obliterazione completa o quasi completa delle sovraepatiche appare come il risultato di un processo di endoflebite obliterante che gli autori ascrivono comunemente alla sifilide congenita, quantunque la sua esistenza non sia stata sempre chiaramente dimostrata. Ugualmente potranno interpretarsi i casi di persistenza della vena ombelicale in quei casi in cui si trova soltanto la stenosi degli sbocchi delle vene sovraepatiche, purchè sia tanto accentuata da indurre una stasi abbastanza sensibile nel campo della porta e della ombelicale. Ma sarà però sempre condizione indispensabile che il processo si inizi durante la vita endouterina, per cui al momento della nascita già la stasi possa far sentire i suoi effetti, altrimenti questa non potrebbe costituire il momento determinante l'ostacolo al mancato normale processo di obliterazione. Se la stenosi o la obliterazione delle vene sovraepatiche invece si producono dopo la nascita, quando la ombelicale si è già obliterata, la sua riapertura non avverrà, così come si ammette che non possa avvenire nella stasi dovuta ad altre cause patologiche sopravvenute dopo la nascita, come la cirrosi epatica.

Ci si può domandare se il fatto di trovare pervia l'ombelicale possa essere un indizio per giudicare se la obliterazione delle vene epatiche che l'accompagni sia da ascriversi a una anomalia di sviluppo piuttosto che a un fatto di endoflebite obliterante antica; ma da quanto sono venuto dicendo non apparirà dubbio, che mentre si dovrà ritenere che il pocesso abbia origine prima della nascita, non potrà invece di per sè darci alcun indizio circa la natura del processo stesso.

Prima di chiudere questa parte, voglio accennare a un'altra questione. Ci si può domandare se la persistenza nell'adulto della vena ombelicale possa avere altre cause all'infuori di quella da noi illustrata. Senza dubbio teoricamente la cosa è possibile, purchè si tratti sempre di un processo che conduca alla stasi sottoepatica prima della nascita, per esempio un processo di pileflebite intraepatica. Ma non si può neanche escludere a priori che il fatto non possa anche verificarsi per ragioni a noi sconosciute (caso di Benque?). La questione è importante perchè investe il problema relativo alla origine di quei casi detti di Baumgarten, nei quali non fu osservata la obliterazione delle vene sovraepatiche. L'interpretazione di questi casi dovette riuscire oscura anche al Cruveilhier e al Baumgarten stesso, se la interpretazione da loro prospettata appare piuttosto inverosimile. È noto infatti che questi autori prospettino la possibilità che il fatto possa stare in rapporto con la ipoplasia del fegato notata nei loro casi. Questa ipotesi è accettabile nel caso in cui si voglia catalogare l'anomalia tra le stranezze della natura o del caso; ma non può essere accolta

come una logica interpretazione patogenetica. L'ipoplasia del fegato, intesa in senso lato — fegato piccolo e bernoccoluto, secondo l'espressione della maggior parte degli AA. — è un fatto che si può dire non sia mancato anche nei nostri casi, ma lo si può comprendere come una conseguenza esso pure della aplasia delle sovraepatiche, molto più che non mancano i segni di fatti regressivi. Ma nei casi in cui l'aplasia o l'obliterazione più o meno completa delle sovraepatiche non fu notata, questo non può essere invocato come un elemento chiarificatore, ma piuttosto come un'altro elemento la cui origine bisognerebbe chiarire. Così che da queste considerazioni io sarei indotto a non escludere del tutto la possibilità che nei casi di persistenza della vena ombelicale — M. di Baumgarten — forse non furono abbastanza attentamente ricercate le condizioni delle vene sovraepatiche, tanto da potere le eventuali alterazioni essere sfuggite, se la grande autorità dei ricordati osservatori non mi lasciasse esitante nel fare l'ipotesi di una manchevolezza di osservazione, per quanto verisimile anche per il fatto che a prima vista, come nel nostro primo caso, le vene epatiche possono apparire quasi normali, mentre in realtà non esistono che delle specie di nicchie a fondo cieco al posto degli sbocchi.

Ma se questa ipotesi fosse per avventura giusta, si potrebbero anche comprendere gli altri fatti che si accompagnano alla persistenza della vena ombelicale nei casi di Baumgarten. Come infatti spiegare la stasi portale così accentuata da portare all'ascite, alla splenomegalia e alla morte? Questi fatti, che non trovano alcuna spiegazione col solo dato della anomalia a carico della ombelicale, sarebbero senz'altro chiariti se l'origine della stasi portale, che non si trova nè nella porta, nè nei suoi rami, si potesse far risalire ad un ostacolo situato nelle sovraepatiche.

Infine non è senza notevole significato, a conforto della stessa supposizione, la constatazione, che a parte lo stato delle sovraepatiche, la sovrapposizione dei reperti anatomici, come anche del quadro clinico, nei casi di aplasia delle sovraepatiche con persistenza della ombelicale, e nei casi così detti di Baumgarten, risulta sostanzialmente perfetta; fra l'altro voglio ricordare l'aspetto bernoccoluto del fegato, spesso ricordato dagli osservatori, tanto da far pensare che esso costituisca un reperto caratteristico di questa forma morbosa.

***

SINTOMATOLOGIA E DIAGNOSI. — Dobbiamo ora domandarci se questo complesso anatomico, così ricostruito nella sua probabile patogenesi, possa dare una sintomatologia così caratteristica da poter esser diagnosticato clinicamente.

In tesi generale io credo che la diagnosi possa spesso essere posta con grande verosimiglianza, purchè si pensi alla sua possibilità; tanto è vero che essa potè essere sospettata da noi nella prima delle nostre osservazioni, per quanto limitatamente al solo fatto della pervietà della ombelicale, non essendo ancora nota la possibile o necessaria sua dipendenza dalla ostruzione totale o parziale delle vene sovraepatiche stabilitasi durante la vita intrauterina. L'Eppinger poi afferma di aver pensato alla possibilità di un M. di Baumgarten in tutti e due i suoi casi.

I tratti caratteristici della malattia risultano dai dati dell'esame obbiettivo e dal decorso.

Data l'origine congenita della malattia, è evidente che i primi segni di essa potrebbero rendersi manifesti fin dalla prima infanzia; ma se il compenso circolatorio è perfetto, possono questi segni non apparire finchè l'equilibrio non si rompa. Nei casi di Penkert e di Fabris lo scompenso si determinò molto presto, così che la morte si verificò dopo due anni di vita. In questi casi, ove si possa escludere la sifilide epatica, il sospetto di una aplasia delle vene epatiche deve essere tenuto presente, e se si possa anche avere qualche indizio della pervietà della vena ombelicale (vene addominali sottocutanee molto dilatate e tortuose, rumore venoso in corrispondenza della cicatrice ombelicale, quando l'anastomosi, anzi che con le vene superficiali si faccia profondamente con le vene epigastriche) la diagnosi diventa probabile. Ma anche se esistano segni di sifilide congenita, o la R. di Wassermann sia positiva, non si potrà escludere la sindrome, potendo la endoflebite obliterante sifilitica rappresentare la causa della ostruzione delle vene sovraepatiche, che determinandosi durante la vita fetale, può alla sua volta occasionare la stasi portale, e secondariamente ostacolare il normale processo di obliterazione della vena ombelicale.

Ma altre volte l'equilibrio può persistere lungamente e quindi gli ammalati possono non presentare alcun disturbo. Tuttavia converrà tenere calcolo di tutti quei fatti che possano essersi presentati anche a distanza di molti anni come conseguenza di stasi nel campo della porta, specialmente della splenomegalia, che potrebbe essere stata constatata casualmente dal medico per contingenze diverse, o anche semplicemente dell'abnorme grossezza del ventre.

Il fatto più caratteristico però, quando esista, per quanto non sembri frequente, è costituito dal fatto che i più gravi disturbi dovuti alla stasi portale, quale l'ascite, possono completamente regredire — eccetto la splenomegalia che si istituisce presto e più non regredisce — senza più ripresentarsi anche per molti anni; e questo fatto può anche ripetersi per molte volte, come è risultato nel modo più chiaro nella nostra osservazione. Anche nel 1° caso di Eppinger si ebbe ascite alla età di cinque anni che si ripresentò soltanto dopo 10 anni, e nel 2° fin dall'infanzia fu notata una abnorme grossezza del ventre.

S'intende che non è necessario che si verifichi l'ascite, ma anche fatti meno imponenti dovuti a stasi portale avranno lo stesso significato. Io ricordo di aver visto alcuni anni or sono un ammalato, sulla quarantina, non gastropatico, il quale circa 15 anni prima aveva avuto una copiosa ematemesi, che si era ripetuta a varie riprese e a distanza di anni. Fin dalla prima volta era stata rilevata una considerevole splenomegalia e circolo collaterale manifesto che più non scomparvero nè subirono modificazioni evidenti. L'esame del sangue, eseguito anche a distanza dalle emorragie, rivelava i segni di una anemia secondaria con leucopenia e linfocitosi. Non segni di trombopenia, nè disturbi della coagulazione del sangue, nè fragilità vasale. Visto da valenti clinici e fatto oggetto di accurate ricerche, fu da prima qualificato per un M. di Banti all'inizio del 3° stadio. Questa diagnosi, giustificata in principio, non era più sostenibile dopo 15 anni di decorso. Io ho ora perduto di vista l'ammalato, ma

non escluderei che la malattia da lui presentata potesse ragionevolmente essere riavvicinata ai casi che stiamo studiando.

Più difficile deve risultare la diagnosi quando i segni della stasi portale insorgono e prendono andamento progressivo senza tendenza alla regressione, a meno che non soccorrano reperti obbiettivi fortemente sospetti, quali la dilatazione straordinaria e di lunga data delle vene sottocutanee addominali, come qualche volta si è osservato. Questo reperto non ha evidentemente un valore assoluto, ma accompagnato a cospicua splenomegalia può essere di qualche aiuto nel sospettare la diagnosi.

I dati obiettivi nel periodo dello scompenso circolatorio si possono riassumere in poche parole: ascite con splenomegalia considerevole e segni più o meno evidenti di circolo collaterale. Fegato piccolo. Anemia secondaria con leucopenia e linfocitosi.

Come si vede questo quadro coincide con quello del morbo di Banti e delle sindromi bantiane al terzo stadio, o se l'ascite non si è ancora formata, al 2° stadio. Si comprende quindi come sia stato qualche volta interpretato come malattia di Banti. La diagnosi differenziale si baserà sul decorso a recidive, e in parte anche sull'abnorme sviluppo del circolo collaterale; ma si comprende come possa spesso essere ardua e anche non possibile.

Non meno difficile riuscirà il giudizio differenziale con la sindrome della pileflebite cronica, nel qual caso anche scarsa o mancante suole essere la dilatazione delle vene sottocutanee addominali.

Nel caso particolare poi della tromboflebite della vena splenica con splenomegalia, caratterizzata dal lunghissimo decorso con andamento recidivante, la diagnosi differenziale apparirà ancora più difficile. Le emorragie gastriche così frequenti in questa sindrome potranno tuttavia essere tenute presenti come un buon criterio discriminativo, per quanto non certo del tutto sicuro, potendo apparire come un segno comune di stasi portale. Ho già fatto notare come nel caso di Baumgarten una emorragia gastrica abbia chiuso la scena della malattia.

Circa i momenti occasionali che possono portare alla rottura dell'equilibrio circolatorio, deve esser ricordato che nel nostro caso il primo episodio coincise con la infezione tifica, mentre nel caso di Baumgarten è segnalato un fatto infiammatorio alla gola, verosimilmente una banale tonsillite.

Sembrerebbe dunque che le cause debilitanti generali, specialmente le infezioni, verosimilmente per la loro azione nel miocardio, possano avere in questo senso una importanza non trascurabile.

Dovrei ora dire della sintomatologia dei casi di stenosi degli sbocchi delle sovraepatiche. Ma si comprende facilmente che se questa stenosi è lieve, possa decorrere senza sintomi o quasi. Se invece essa è molto forte, si potranno osservare dei segni più o meno sovrapponibili a quelli dovuti alla obliterazione totale. Non si deve dimenticare che in certi casi, e precisamente in quelli in cui la stenosi — come anche la obliterazione totale — si determina dopo la nascita, non si trova naturalmente la pervietà della vena ombelicale. È presumibile che questa evenienza non sia rara, e questo spiega forse come la persistenza della

ombelicale accompagnata a stenosi degli sbocchi delle sovraepatiche non sia stata finora, eccetto che da noi, segnalata da alcuno.

Piuttosto è interessante ricordare che è frequente, come già abbiamo notato, la trombosi acuta totale o parziale delle vene sovraepatiche stenosate. La diagnosi differenziale si deve porre essenzialmente fra trombosi delle sovraepatiche e trombosi della porta, affezione questa meno infrequente della prima. Il segno di maggiore importanza, a mio avviso, è dato dal fatto che nella trombosi delle sovraepatiche il fegato aumenta fortemente di volume, e si fa notevolmente dolente spontaneamente e più alla pressione, mentre nella trombosi della porta il fegato non aumenta di volume e si fa invece dolente l'ilo del fegato con irradiazioni in basso e medialmente. È poi curioso constatare, che sia nel nostro 2° caso, che in qualche altro di quelli ricordati nella letteratura, si è visto che la milza non aumenta così considerevolmente di volume come ci si potrebbe aspettare. Ma forse questo fatto è da riferirsi a una mera casualità, essendo la malattia occorsa in individui in cui la circolazione splenica, come talvolta avviene, trova insolite vie di deflusso fuori del campo della porta (vene esofagee?).

Nel caso di trombosi acuta delle sovraepatiche, la diagnosi differenziale dovrà porsi, oltre che con la trombosi acuta della porta, anche con la trombosi della cava inferiore (inferiormente agli sbocchi delle epatiche). Oltre al quadro generale — stasi agli arti inferiori, mancanza di ascite — sarà decisivo in questi casi, quando riesca possibile, determinare la direzione della corrente del sangue nelle vene sottocutanee addominali nelle regioni sottoombelicali. È infatti noto che la direzione del sangue nella trombosi della cava inferiore si porta dalle epigastriche inferiori alle mammarie, ed eventualmente alla porta per la via delle porte accessorie, mentre nella ostruzione dei rami portali intraepatici o delle sovraepatiche, il sangue segue la direzione inversa.

Sarebbe anche da dire delle turbe funzionali che possono derivare dalla circolazione intraepatica così profondamente ostacolata, ma i dati a disposizione sono così scarsi che non ci permettono una discussione utile. Soltanto possiamo osservare che anche in questo senso riesce sorprendente la possibilità di adattamento a condizioni così profondamente diverse dalla norma. Del resto qualche cosa di simile si osserva pure nella cirrosi epatica, in cui se la circolazione non è così profondamente turbata, il tessuto funzionante è più grandemente ridotto. Questi fatti fanno pensare, come ritiene qualche biologo, che una parte di certi organi sia in certo senso superflua, e rappresenti una specie di soprastruttura di lusso.

Terapia. — Non è il caso di spendere troppe parole intorno alla terapia di questa affezione. La sola terapia dalla quale si potrà qualche volta sperare un reale vantaggio, sarà quella antiluetica, quando il processo abbia per base una endoflebite sifilitica. Tuttavia non si dovrà dimenticare che quasi sempre ci si troverà davanti a dei postumi, e quindi il vantaggio da sperare sarà relativo. Comunque le cure dovranno essere ripetute e protratte, data la grande resistenza che presentano abitualmente le forme di sifilide congenita, come quella chiamata in causa in taluna di queste forme. Le cure sintomatiche varieranno

naturalmente da caso a caso. Quando esista ascite, il regime rigoroso, il riposo a letto lungamente protratto, e i diuretici — novasurol — saranno la base della cura, nell'intento di favorire la tendenza spontanea che qualche volta queste forme dimostrano verso la regressione, anche per lunghi periodi.

Quanto alla cura chirurgica, è evidente che non esiste qui alcuna indicazione per la splenectomia, e perciò solo è del massimo interesse distinguere queste forme dal M. di Banti. L'Eppinger vuole inoltre che sia controindicato ogni intervento laparotomico (operazione di Talma) per il pericolo di recisione della vena ombelicale o di qualche altro tronco venoso importante. A dir vero, quando il chirurgo sia edotto della malattia, questi pericoli non dovrebbero rappresentare una reale controindicazione, potendo essere facilmente evitati, o ridotti in limiti trascurabili. Ma tuttavia non si potrebbe osare di consigliare l'operazione del Talma, perchè il circolo collaterale risulta in questi casi talmente sviluppato, che non si vede quale vantaggio l'ammalato potrebbe trarre dalle nuove anastomosi, abitualmente di così poca entità, provocate dalla operazione del Talma.

La prognosi sarà condizionata dalla natura della malattia, dal decorso e dalla gravità dei fenomeni obbiettivi.

CONCLUSIONI.

L'obliterazione delle vene sovraepatiche può essere parziale o totale: nel primo caso suol trattarsi di una stenosi per lo più limitata agli sbocchi in corrispondenza della cava inferiore, probabilmente per endoflebite circoscritta che può propagarsi lungo i rami intraepatici e complicarsi con fatti trombotici, fino a condurre alla obliterazione totale.

Oltre alla obliterazione totale d'origine endoflebitica, per lo più di natura sifilitica, si può avere una vera e propria aplasia primitiva delle vene sovraepatiche, per mancato sviluppo del sistema delle vene emulgenti del fegato.

In tutti questi casi si produce una stasi epatica che si ripercuote nel campo portale, meno sentita nei casi di semplice stenosi limitata agli sbocchi, più grave nella obliterazione totale e nella aplasia primitiva. Se il processo obliterante e la conseguente stasi hanno luogo dopo la nascita, si avrà come conseguenza il quadro ordinario della stasi epatica e portale, ma se si tratta di aplasia primitiva, o il processo obliterante, di qualunque natura esso sia, si verifica già prima della nascita, la stasi si farà sentire, oltre che nel campo portale, anche in quello della vena ombelicale, e potrà riuscire di ostacolo al normale processo di obliterazione di questa, per il fatto che il sangue portale troverà in essa una facile via di deflusso per raggiungere il circolo generale. Queste condizioni si verificano in modo tipico nel caso della aplasia primitiva delle sovraepatiche, ma possono ugualmente presentarsi quando il processo ostruente si verifichi durante la vita endouterina, con gli stessi effetti sulla vena ombelicale.

Studiando la letteratura sull'argomento si trovano infatti casi descritti come obliterazione completa delle vene sovraepatiche in cui si accenna alla persistenza della vena ombelicale; e d'altro canto nella così detta malattia di Baum-

gerten — persistenza della vena ombelicale — è stata segnalata la obliterazione delle sovraepatiche. Due casi consimili vengono qui descritti anatomicamente e clinicamente, uno di aplasia primitiva delle sovraepatiche con persistenza della vena ombelicale, e l'altro di grave stenosi degli sbocchi, complicatasi alla fine con una trombosi acuta e totale delle vene sovraepatiche, anche questo con persistenza della vena ombelicale. L'A. pertanto ritiene che le due forme, aplasia od obliterazione delle vene sovraepatiche, e persistenza della vena ombelicale, nei limiti sopraindicati, non possano essere tenute distinte come si è fatto finora, ma invece debbano essere considerate come un'unica malattia, in cui la obliterazione delle vene sovraepatiche rappresenta il fatto primitivo e fondamentale, mentre la sindrome di Baumgarten rappresenta il fatto secondario, la conseguenza cioè della stasi portale e ombelicale stabilitasi durante la vita fetale e persistente dopo la nascita.

Torino, luglio 1924.

BIBLIOGRAFIA.

1. ABRISOKOW. *Endophlebitis obliterans der Lebervenen als selbständige Form.* Medicinskoie Obozrenje, vol. 64, n. 15, 1905, cit. da SCHMITT.
2. BAUMGARTEN. *Ueber vollständiges Offenbleiben der Vena umbilicalis; zugleich ein Beitrag zur Frage des Morbus Bantii.* Baumgarten's Arbeiten, Bd. VI, H., 1-1, 1907.
3. BENQUE. *Ein Fall von Persistenz der Vena umbilicalis.* Wien. klin. Woch., 1912, 1249.
4. BUDD. *On diseases of the liver.* London, 1845.
5. BURJAN. *Ueber die Endophlebitis hepatica obliterans.* Dissert. München, 1914.
6. CHIARI. *Ueber die selbständige Phlebitis obliterans der Hauptstämme d. Venate hepaticae als Todesursache.* Zieglers Beiträge, Bd. 26, 1899.
7. CHURTON. *A case of cirrhosis of liver, apparently due to congenital syphilis with thrombosis of the hepatic Veins.* Transaction of the Path. Soc. London, 1899.
8. COHN. *Klinik der embolische Gefässkrankheiten.* Berlin, 1860.
9. CRUVEILHIER. *Anatomia patologica,* trad. ital. Firenze, 1838, vol. II, *Malattie delle vene.*
10. EPPINGER. *Eine narbige obliterat. der Vena cava inferior.* Prag. med. Woch., n. 39, 1876.
11 ID. *Die Hepato-lienalen Erkrankungen.* Springer, Berlin, 1920, S. 402.
12. FABRIS. *Sulla occlusione e trombosi delle vene epatiche.* Arch. per le Scienze med., 1904.
13. FRERICHS. *Klinik der Leberkrankheiten.* Braunschweig, 1861.
14. GEE. *Complete obliterations of the mouths of the hepatic veins.* S.t Barth. Hospital Reports, Vol. VII, 1871.
15. GIACOMINI. *Sopra un'ampia comunicazione tra la vena porta e le vene iliache destre.* Accad. di Medicina di Torino, 1873.
16. HAINSKI. *Ein Fall von Lebervenenobliteration.* Dissert. Göttingen, 1884.
17. HESS. *Fatal obliterating endophlebitis of the hepatic veins.* Am. Journal of Medical Sciences, 1905.
18. HÜBSCHMANN. *Ueber die Endophlebitis hepatica obliterans.* Abhandl. der Kaiserl. Leop. Carol. Akad. der Naturforsch. Bd. XCVII, n. 16, Halle, 1912.
19. ISSEL. *Ein Fall von ausgedehnter Endophlebitis productiva der Lebervenen, ecc.* Centralblatt f. ges. Physiol. u. Path. des Stoffwechsel, n. 9, 1907.
20. KELYNACK. *Stenosis of hepatic Veins with intrahepatic thrombosis.* Med. Press a. Circ., Vol. CXV, 1897. London.
21. KRETZ. *Pathologie der Leber.* Lubarsch Ostertag. Erg. all. Path. Abteil., 2, 1904.
22. LANGE. *Ein Fall von Lebervenenobliteration.* Diss. Kiel, 1886.
23. LAZARUS-BARLOW. *Thrombosis of the hepatic veins associated with cirrhosis of the liver, probably siphilitic.* Transaction of the Pathol., Soc. London, 1890.
24. LICHTENSTERN. *Ueber einen neuen Fall von selbständiger Endophlebitis obliterans der Hauptstämme der Vena Hepatica.* Prag. med. woch., 1900.
25. MANEC. *Récherches anatomo-patologiques sur la hernie crurale.* Thèse, Paris. 1826.

26. MASUDA. *Morbus Banti bei vollständigen Offenbleiben der Vena umbilicalis.* Medizinische Klin., 1911, 104.
27. MASCHKA. Citato da CHIARI.
28. MÉNIÈRE. *Observations rélatives à une anastomose remarquable du système veineux général avec le système veineux abdominal.* Arch. gén. de médecine, Paris, 1826, Tom. X, pag. 381.
29. MEYSTRE. Citato da ISSEL.
30. MONRO. *Elements of anatomy.* London, 1825.
31. MOORE. *Primary obliterating inflammation of the main trunc of the hepatic veins.* Med. chron. Manchester, July, 1902.
32. NISHIKAWA. *Zwei Fälle von Thrombophlebitis obliterans venae cavae inferioris et venae hepaticae syphylitischen Ursprung.* Atti della Soc. giapponese di Pat., 1916.
33. PARODI. *Sulla occlusione acquisita delle vene epatiche.* Boll. della R. Accad. medica di Genova, 1915.
34. PENKERT. *Ueber idiopatische Staungsleber (Verschluss der Venae hepaticae).* Virch. Arch. 1902, Bd. 169.
35. RENDU et POULIN. *Phlébite oblitèrante, etc.* Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp., Paris, 1901.
36. ROLLESTON. *Liver in hepatic and portal thrombosis.* Transaction of the path., Soc. London, 1899.
37. ROSENBLATT. *Ueber einem Fall von abnormem Verlauf der Lebervenen, etc.* Diss. Wüzburg, 1867.
38. SCHMINKE. *Zur Lehre der Endophlebitis hepatica obliterans.* Centr. f. Allg. Path. u. path. Anat. Bd. XXV, 1914.
39. SCHMITT. *Beitrag Zur Kasuistik des Lebervenenthrombose.* München, 1918. Müller e Steinicke, Edit.
40. SCHUEPPEL. *Die Krankheiten d. Gallenwege u. Pfortader.* Ziemssens Handbuch. Bd. VIII, 1880.
41. THRAN. *Ueber einen Fall von Lebervenenthrombase.* Dissert. Kiel, 1899.
42. VANZETTI. *Su di un caso di aplasia delle vene sovraepatiche.* Arch. per le scienze mediche, vol. XLII, n. 2, 1919.
43. ID. *Flebite produttiva della vena cava e delle vene sovraepatiche con cirrosi del fegato.* Arch. per le scienze mediche, vol. XXIX, 1905.

II.

ISTITUTO DI ANATOMIA PATOLOGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal Prof. A. DIONISI

Contributo allo studio dei tumori maligni della milza: metastasi di carcinoma e di ipernefroma.

Dott. LUDOVICO PATERNI.

Numerosi dati statistici raccolti su materiale anatomico estesissimo dimostrano la rarità con cui la milza è colpita da tumori maligni, segnatamente da carcinomi.

Williams in 15.000 autopsie trovò due sole volte neoplasmi della milza — Kolb in una statistica di neoplasmi di 32 organi non ne registrò alcuno per la milza. In 1445 casi di carcinomi dello stomaco e del piloro sezionati dal 1817

al 1873 nell'Istituto Anatomo-Patologico di Vienna solo 13 volte (0,90%) furono osservate metastasi spleniche su 393 di metastasi epatiche (Gussembaner e Winiwarter).

Paget su 244 autopsie di donne morte con cancro dell'utero trovò una sola metastasi splenica (0,4%) e su 735 autopsie di donne morte con cancro della mammella ne trovò 30 (4%).

Taylor su 370 sezioni di carcinomatosi trovò colpita la milza in 23 casi e di questi in 16 (4%) si trattava di propagazione diretta da organi addominali vicini e solo in 7 di metastasi a distanza (1,9%).

Buday nell'Istituto Anatomo-Patologico di Kalozvar su 366 cadaveri di carcinomatosi trovò solo 4 metastasi spleniche (1 %).

Reichelmann su 670 autopsie di carcinomatosi trovò metastasi spleniche in 15 (2 %).

Nobiling nell'Istituto Anatomo-Patologico degli Ospedali di Monaco su 212 cadaveri di cancerosi trovò la milza solo 2 volte (0,9%) colpita dal tumore e ambedue le volte per propagazione (pancreas e stomaco).

Kettle su 240 autopsie di cancerosi trovò 8 metastasi spleniche (3%).

Nell'Istituto Anatomo-Patologico di Roma negli anni accademici 922-924 furono rinvenute due volte metastasi spleniche su 44 autopsie di cancerosi (Tabelle statistiche del dott. Guccione) (5 %).

Per quanto riguarda i carcinomi risulterebbe da tale riassunto statistico che la milza è sede di metastasi in una percentuale di casi che oscilla di poco intorno a una media di 1-3 %; la frequenza aumenta lievemente se si tratti di propagazione diretta.

Tra le sedi primarie di origine di dette metastasi spleniche la mammella sarebbe la più frequente con un per cento di 4 notevolmente superiore a quello dell'utero 0,4 e dello stesso stomaco 0,9.

Da questi rilievi statistici nacque il problema dei rapporti tra milza e tumori maligni.

Gli studi rivolti alla soluzione di questo problema sono stati condotti in due direzioni: si è cercato di osservare direttamente l'influenza della milza nello sviluppo dei tumori innestati negli animali nell'organo stesso o a distanza; si sono indagate le modificazioni subite dalla milza negli innesti sperimentali e nei tumori spontanei dell'uomo.

La prima via è stata quella seguita dalla maggioranza degli autori, mentre la seconda non è stata percorsa che in parte; infatti ancora poco si ricava dalla letteratura nei riguardi della milza umana di soggetti morti di tumore sia essa o no colpita da metastasi.

Non è compito del presente lavoro ricapitolare tutta la ricca messe di esperienze pubblicate; mi limiterò ad accennare con brevi tratti alle conclusioni delle singole serie di indagini solo allo scopo di inquadrare con migliore esattezza in questo campo di studi il mio modesto contributo e facilitare la discussione che da esso potrà originare.

La splenectomia favorisce l'attecchimento e lo sviluppo dei tumori innestati nei ratti siano essi carcinomi o sarcomi (Oser e Pribram, Braunstein, Brancati, Cimoroni).

La poltiglia di milza o autolisati splenici inoculati insieme a sarcoma o carcinoma, diminuiscono la percentuale degli attecchimenti e quando questi avvengono lo sviluppo neoplastico assume delle proporzioni assai ridotte (Birch e Weltmann, Oser e Pribram, Braunstein, Cimoroni, Donati, D'Agata).

Gli innesti di sarcoma nella milza eseguiti da Grat, Goldmann, Brancati e paragonati per la facilità di attecchimento e per il rigoglio di sviluppo agli innesti in altri organi, hanno dato a questi autori risultati contradittorî; tuttavia i reperti di Brancati sono oggi ritenuti i più attendibili, sia per il rigoroso controllo microscopico adoperato, sia per la conferma di altri dati sperimentali. Secondo Brancati la resistenza della milza sarebbe massima rispetto specialmente ai testicoli, fegato e pancreas; gli elementi neoplastici sviluppati non oltrepassano il tramite dell'ago lungo il quale fu eseguita l'inoculazione, mentre di solito si spingono facilmente al di fuori dell'organo acquistando allora uno sviluppo rigoglioso e tale da inglobare l'organo stesso.

Cimoroni sperimentando con l'adeno-carcinoma di Lewin ha in gran parte confermato i risultati di Brancati: il carcinoma innestato nell'interno della milza cresce in forma di nodi, ma in gran parte il tumore si sviluppa fuori e intorno all'organo; il carcinoma innestato nella sua superficie esterna cruentata si sviluppa rigogliosamente intorno all'organo stesso inglobandolo interamente, e lo invade soltanto in modo ridottissimo nel punto cruentato.

Ma i fatti che ancora più da vicino interessano in questo lavoro sono le alterazioni subite dalla milza negli innesti di tumori praticati in essa stessa o in altre sedi e su questi fatti occorre intrattenersi con maggiori particolari.

Un dato importantissimo fu messo in luce da Brancati nei ratti dopo innesto e attecchimento peritoneale di sarcoma. Si aveva un aumento di volume molto notevole della milza, fino a più del doppio della norma; a tale aumento di volume corrispondevano delle modificazioni strutturali caratteristiche: ipertrofia dei follicoli linfoidi e negli spazi interfollicolari, presenza di abbondanti cellule a tipo megacariocitico di forma rotondeggiante o poligonale con protoplasma granuloso, nucleo gemmante o nuclei numerosi disposti al centro.

Cimoroni con innesti sottocutanei di adenocarcinoma di Lewin trovò alterazioni consimili: milza fortemente aumentata di volume, follicoli densi di elementi linfoidi, aumento dell'ampiezza dei seni, presenza di cellule giganti polinucleate. Aggiunse però che dopo circa 50 giorni dall'innesto del tumore, quando l'animale entra nel periodo cachettico, la milza torna a impiccolirsi fino a raggiungere il volume primitivo, perde la sua normale levigatezza, assumendo un aspetto variegato con piccoli infossamenti giallo arancione; microscopicamente i follicoli si rimpiccoliscono, divengono poveri di elementi linfoidi, si trovano tratti di sostanza ialina nel connettivo interfollicolare mentre le cellule giganti rimangono numerose.

Se nel periodo dell'iperplasia splenica si asporta il tumore, la milza ritorna alle normali dimensioni (Cimoroni, Brancati).

Negli innesti praticati nell'interno della milza Brancati riscontrò col sarcoma una ipertrofia con caratteri analoghi a quelli sopra accennati; Cimoroni invece col carcinoma notò alterazioni istologiche corrispondenti a quelle riscon-

trate negli animali con innesti sottocutanei nel periodo di cachessia, cioè a dire atrofia dei follicoli con ialinosi del connettivo interfollicolare.

Per il significato di tale iperplasia splenica occorre rilevare che il reperto istologico non è specifico; che un aspetto del tutto simile può essere riscontrato sotto l'influenza della gravidanza o di anemie provocate con ripetuti salassi (Cimoroni).

Una sola differenza si riscontra evidente ed è il maggiore aumento di volume splenico nel caso di tumori.

Cimoroni mette in rilievo la somiglianza delle sopraccennate alterazioni colla costituzione istologica della milza embrionale e descrive parallelamente nei ratti portatori di tumore delle alterazioni a carico del fegato, le quali si avvicinano anch'esse a reperti istologici del fegato embrionale e che ricordano assai da vicino certe alterazioni del fegato dei malarici quando si svolgano processi rigenerativi.

In considerazione di tali dati di fatto Bignami pensò che l'alterazione della milza dei ratti portatori di tumore, come pure le alterazioni consimili che rilevano in stati fisiologici e patologici diversi siano in rapporto ad un'unica condizione comune: colla proliferazione attiva degli elementi dei tessuti.

Secondo Brancati lo stimolo deriverebbe probabilmente dai prodotti dell'attivo metabolismo cellulare e ciò collima col fatto che alterazioni della milza analoghe, sia pure passeggere, si possono osservare nei ratti inoculati con filtrati di organi diversi.

Il valore fisiopatologico di tale reazione splenica negli innesti tumorali corrisponderebbe ad una esaltata funzione inibitrice della milza.

Passando dal campo sperimentale alla patologia umana i quesiti da svolgere sono due:

1) quali sono le condizioni che si verificano nella milza umana in rapporto allo sviluppo spontaneo dei tumori maligni di qualsiasi sede, compreso l'organo splenico?

2) è possibile stabilire delle analoghe o correlazioni tra i dati forniti dagli esperimenti e quelli forniti dalla patologia umana?

***

Lo studio del primo e principale quesito riguarda tre punti fondamentali:

a) esistono e sotto quali aspetti alterazioni nella milza di portatori di tumori maligni estrasplenici?

b) quali sono i caratteri anatomici secondo i quali si sviluppano i tumori nella milza?

c) esistono e sotto quali aspetti nella milza colpita da tumore delle alterazioni atte a spiegare un certo stato di alterata resistenza?

Per quanto riguarda il primo punto Oestreich comunicò in una seduta della Società di Medicina interna di Berlino (10 luglio 1905) che nei tumori maligni non complicati la milza è piccola e anzi nella maggior parte dei casi addirittura atrofica, ciò che lo induceva a ritenere erronea la teoria parassi-

taria; il materiale su cui Oestreich aveva rivolto le sue osservazioni era quello passato in 10 anni nella sezione Anatomo-Patologica dell'Ospedale « Augusta » di Berlino.

Hoellister riferisce qualche particolare su questo materiale di Oestreich (114 cancri, tra i quali 71 dello stomaco, 19 dell'esofago ed il resto del grosso intestino, vie biliari, pancreas, vie genitali, mammella e bronchi); in 92 casi le milze erano impiccolite o almeno non ingrossate; solo in 22 casi fu notato ingrossamento e la causa era rappresentata da condizioni accessorie cioè stasi diretta o indiretta nel territorio portale e quindi della vena lienale o da stati settici generali derivati da ulcerazioni, perforazioni, ecc. In rari casi l'ingrossamento era dovuto a metastasi; l'autore aggiunge tuttavia che generalmente le metastasi non determinano ingrossamento della milza.

Purtroppo però nell'articolo originale di Hoellister mancano particolari istologici e l'autore si limita a parlare di riduzione considerevole degli elementi della polpa rinvenuta nella grande maggioranza dei casi.

Più completo è invece lo studio sulla milza eseguito da Ricci in 45 autopsie di cancri di varia sede; egli tenendo conto delle dimensioni, del peso e dell'esame istologico, trovò un certo grado di ipoplasia nella maggioranza dei casi, compresi alcuni riguardanti soggetti giovani — il carattere di tale ipoplasia sarebbe stato costituito fondamentalmente da impiccolimento dei follicoli, accompagnato talora da sclerosi e degenerazione ialina del connettivo. — L'autore aggiunge che nel caso in cui fenomeni settici generali complicarono il quadro morboso non sempre si ebbe a riscontrare una evidente reazione splenica.

Tali reperti condurrebbero ad ammettere uno stato di ipofunzionalità dell'organo splenico nei soggetti portatori di cancro e per la loro somiglianza con le alterazioni della milza indotte dalla vecchiaia renderebbero una qualche ragione del predominio del cancro in questa età della vita.

La grave obiezione che infirma il grande interesse di questi fatti è rappresentata dalle alterazioni terminali indotte dalla cachessia; ma riguardo a ciò deve aggiungersi che i reperti sarebbero stati costanti anche nei casi nei quali le condizioni generali erano buone e la morte era avvenuta indipendentemente dal tumore, essendo lo sviluppo di questo soltanto iniziale e talora ignorato in vita.

Stando le cose in questi termini contro l'iperplasia del sistema linfatico della milza dei ratti portatori di tumori sperimentali si avrebbe l'ipoplasia dello stesso sistema nei tumori spontanei dell'uomo.

Per lo studio del secondo e terzo punto dovranno essere considerati i tumori primari e le metastasi, ricorrendo ai dati forniti dai casi descritti in precedenza e a quelli forniti dalle mie osservazioni personali.

I tumori maligni primari sono sarcomi, angiomi sarcomatosi e sarcomi endoteliali (rarissimi i sarcomi, meno rari gli altri).

La milza può essere infiltrata diffusamente anche nella sua totalità senza deformazioni notevoli (Vagner, Jores) può essere occupata dal tumore per gran parte del suo volume (Shonstadt, Weber) più spesso l'infiltrazione è in forma di noduli unici o multipli, di grandezza che varia da un grano di miglio a una

noce avellana (Weichselbaum, Flothmann, Bunting, Theile, Böchelmann, Muggia).

Detti noduli possono essere separati tra loro o parzialmente fusi, determinano talora, ma non sempre, deformazioni dell'organo. La presenza di una capsula intorno al tumore si verifica generalmente quando si tratta di grossi nodi unici (Jepson e Albert, Böchelmann).

La milza, sia che si tratti di infiltrazione diffusa, sia che si tratti di infiltrazione nodulare, è generalmente ingrossata; il peso varia da gr. 250 a 2500 (Theile), 3600 (Jores).

I sarcomi possono essere rotondo-cellulari (Wagner, Weber) o fusocellulari (Cercasoff, Risel) o a cellule miste (Bunting), assumono spesso l'aspetto angiomatoso (Theile, Böchelmann), possono essere poveri di vasi (Weber), talora si tratta di fibrosarcomi (Weichselbaum, Jepson e Albert). Gli elementi neoplastici sono spesso contenuti in una rete costituita da uno stroma connettivale sottile, nei tratti invasi con maggiore intensità non si trova più traccia del tessuto splenico, in altri tratti possono osservarsi invasione dei seni della polpa, infiltrazione nelle pareti dei vasi, si può avere invasione delle trabecole, i follicoli sembrano presentare maggiore resistenza. Talora intorno al neoplasma si osserva ispessimento del connettivo della milza che costituisce spesso una parziale o totale delimitazione; si osservano anche congestione dei seni ed infiltrati emorragici. Metastasi possono aversi nelle ghiandole mesenteriche, retroperitoneali, nell'ilo della milza, nel fegato, nel sottocutaneo, nel polmone, nel rene; possono essere scarse e con una certa frequenza possono mancare completamente (Weichselbaum, Warren, Herzel, Simon).

I tumori metastatici possono essere sarcomi e carcinomi, quest'ultimi hanno costituito l'oggetto speciale di questo studio per due casi occorsi alla mia osservazione; quanto alle metastasi d'ipernefromi devono ritenersi estremamente rare, anche di queste verrà descritto un caso in questo lavoro.

La letteratura delle metastasi carcinomatose è assai scarsa: descrizioni accurate si trovano nei lavori di Geipel, Chalatow, Gaeta. Non mi è stato possibile consultare l'originale del lavoro di Kettle che ne illustra quattro casi.

La propagazione delle metastasi avviene per i linfatici, per i vasi sanguigni (arteria splenica e più frequentemente per la vena splenica con via retrograda dal territorio portale) e per continuità.

Hollister riferisce di un caso in cui esistevano numerose metastasi carcinomatose nelle ghiandole mesenteriche e portali oltre che nel fegato e bacinetti renali; i linfatici dell'addome presentavano una diffusa linfagite carcinomatosa, nell'ilo della milza esistevano noduli numerosi parzialmente fusi, l'infiltrazione nella milza era sopratutto estesa in corrispondenza alle trabecole che rimanevano tra loro discoste dagli agruppamenti cellulari della neoformazione. L'autore interpreta il caso come dovuto ad esclusiva diffusione attraverso i linfatici.

Un altro caso in cui la neoformazione si sarebbe pure svolta attraverso i linfatici è descritto da Geipel; il tumore primario aveva sede nella coda del pancreas, i vasi afferenti ed efferenti della milza erano avvolti da un involucro

carcinomatoso che penetrava nell'ilo e si diffondeva nell'organo attraverso le trabecole.

In un secondo caso studiato dallo stesso autore si trattava di propagazione lungo i vasi del territorio portale: il tumore primario aveva sede nel pancreas, con metastasi nelle ghiandole mesenteriche e retroperitoneali, aveva invaso il lume della porta che appariva parzialmente trombizzata estendendosi alla mesenterica superiore alla coronaria ventriculi; era invasa altresì la vena lienale fino all'ilo della milza oltre il quale la neoformazione poteva essere seguita attraverso i rami venosi all'interno dell'organo. Esisteva stasi circolatoria nell'interno della milza che era lunga 10 cent. e larga 5.

Nel terzo caso di Geipel il tumore primario era dell'utero, aveva dato notevoli metastasi nel fegato, nelle ghiandole portali e retroperitoneali, carcinosi diffusa della colonna vertebrale. La milza era lunga 14 cent. e larga 8, macroscopicamente i follicoli erano poco visibili, la polpa compatta, i grossi vasi liberi. Microscopicamente ammassi di cellule carcinomatose prevalenti nei capillari di Billroth si notavano zone di necrosi del neoplasma.

Il primo caso di Chalatow era dato da un cancro a cellule basali primario della regione parotidea a lungo decorso.

Si ebbero metastasi numerose nel fegato e nei polmoni; la milza era di dimensioni pressochè normali e presentava all'interno un nodo blastomatoso di circa 5 cent. di diametro, parzialmente rammollito. Microscopicamente il tumore presentava estese zone di necrosi, il connettivo splenico presentava una intensa reazione nei tratti circostanti al tumore con ispessimento delle trabecole e notevole quantità di fibroblasti. Le figure cariocinetiche erano numerose.

Nel secondo caso di Chalatow, si trattava di una donna di 39 anni, il tumore era primitivo del pancreas e aveva dato metastasi nel fegato e nella milza (con tutta verosomiglianza attraverso la circolazione portale); anche qui zone di necrosi. La milza era modicamente ingrandita, si avevano noduli multipli e abbondanza di fibroblasti alla periferia di essi.

Nel terzo caso si trattava di un uomo di 56 anni; il carcinoma primario era del polmone, esistevano metastasi nel fegato, ed un nodulo metastatico ben delimitato nella milza; l'organo pesava 220 gr. Furono notate estese zone di necrosi nelle cellule del tumore, abbondanza di fibroblasti, trabecole ispessite nelle vicinanze del tumore.

Il quarto caso era in un uomo di 53 anni con invasione dello stomaco, ghiandole retroperitoneali, polmoni, fegato, rene destro, quarta e quinta costola e milza. Questa era di dimensioni quasi normali e presentava un grosso nodulo ben delimitato. Microscopicamente il nodulo era profondamente necrosato; in ampi tratti centrali del tumore non esisteva che la trabeatura di fibrille connettivali residuo dello stroma; alla periferia invece le cellule del neoplasma erano meglio conservate e presentavano figure cariocinetiche; lo stroma della milza era ricco di fibroblasti nelle parti perineoplastiche.

Nel quinto caso si trattava di un uomo di 50 anni con cancro del polmone con estese metastasi nel fegato, metastasi nel rene destro, nelle capsule sur-

renali e nella milza. La neoformazione nella milza non presentava limiti bene netti, microscopicamente era diffusa anche in tratti dove macroscopicamente non si era rilevato alcun segno di infiltrazione. In questo caso le figure cariocinetiche erano assai scarse, la reazione di fibroblasti poco marcata.

Queste ultime caratteristiche istologiche erano comuni anche al sesto caso in cui si trattava di un adenocarcinoma gastrico. Le metastasi spleniche si presentavano sotto forma di noduli e di striscie grigiastre.

Da Almira Smits è stata descritta una metastasi splenica che si presentava sotto la forma di un carcinoma colloide ed era consecutivo ad un carcinoma ovarico operato in antecedenza. La milza pesava gr. 2410. Istologicamente il tumore era costituito di alveoli riempiti di sostanza colloide con estesi fatti degenerativi a carico degli elementi neoplastici che solo alla periferia del tumore si presentavano discretamente conservati. Il tessuto splenico presentava pure estesi tratti degenerati.

In una osservazione di Gaeta l'invasione della milza era avvenuta per continuità dalla coda del pancreas che aderiva intimamente alla faccia concava della milza; l'arteria splenica era trombizzata, il tumore invadeva l'organo che era aumentato di volume e presentava al centro un'isola neoplastica grande a forma di stella. Esistevano infarti anemici della milza; altre metastasi si avevano nel fegato e nel polmone sinistro. Microscopicamente esisteva una demarcazione netta tra neoplasma e tessuto splenico, senza però una capsula connettivale evidente.

Accanto alle forme nodulari bene distinguibili ad occhio nudo, esistono le metastasi carcinomatose in forma diffusa (Geipel, Parchs). In questi casi solo il microscopio permise la diagnosi di tumore mentre la milza presentava macroscopicamente aspetti che richiamavano piuttosto quello della milza da stasi o della milza amiloide.

Gli elementi carcinomatosi riempivano i seni della polpa, il parenchima splenico non sempre presentava alterazioni notevoli.

Un altro caso descritto dal Gaeta si riferisce a metastasi della milza di ipernefroma; la milza era aumentata di volume in toto senza deformazioni e presentava tre nodi di metastasi. Microscopicamente furono rilevate estese zone di necrosi nei tratti centrali del tumore; quest'ultimo sembrava procedere in massa in seno al parenchima splenico senza reazione di sorta del tessuto splenico circostante. Esistevano altre metastasi nel polmone sinistro, nelle ghiandole peribronchiali mesenteriche e cervicali. Il tumore primario interessava ambedue le capsule surrenali.

OSSERVAZIONE I. — *Riassunto clinico.* — N. G. di anni 59, contadino, entra in ospedale il 31 luglio 1923, soffrì in gioventù di ulcera di natura non precisabile, soffrì ripetutamente di polmonite; quasi ogni anno ha avuto periodi di febbri malariche. Da circa un anno avverte dolore all'epigastrio che si accentua dopo il cibo, il dolore non ha mai assunto dei parossismi critici è stato talora accompagnato da vomito, spesso nel vomito l'infermo ha constatato residui di alimenti ingeriti nei giorni precedenti. Non ha mai avuto vomito di sostanze paragonabili a fondo di caffè. Recentemente ha avuto melena.

All'esame obbiettivo non presenta altre note importanti all'infuori di una nutrizione molto scaduta, astenia profonda, dolente alla palpazione la regione pilorica, nulla all'apparato linfoghiandolare. Fegato e milza non furono mai palpati in vita sotto l'arco costale.

Radioscopicamente stomaco ptosico a navicella; forte peristalsi, netta antiperistalsi, non visibile il comportamento dell'antro.

Decesso il 4 settembre con quadro di una peritonite.

Reperto di autopsia (1). — Soggetto di taglia media profondamente emaciato; assenza di ittero e di efflorescenze cutanee, pallore intenso della cute e mucose. Non si palpano noduli ingrossati nelle stazioni lifoghiandolari.

Cranio e cervello: nulla di notevole a carico della teca cranica, delle meningi e dei seni. Cervello pallido leggermente edematoso.

Pericardio e cuore: modico aumento di liquido nel pericardio; cuore piccolo con miocardio pallido, valvole continenti alle prove dell'acqua.

Pleure e polmoni: scarsa quantità di liquido purulento nella cavità pleurica di destra, aderenze antiche e recenti del polmone colla pleura parietale. Scarso liquido purulento pure nella pleura di sinistra con aderenze del polmone facilmente distaccabili. Al taglio del polmone destro modica congestione, sulla faccia esterna del lobo inferiore si nota un nodulo della grandezza di una testa di uno spillone di colorito grigiastro, lievemente sporgente alla superficie. Al taglio detto nodulo occupa gli strati più esterni del tessuto polmonare; è nettamente delimitato.

Al taglio del polmone sinistro modica congestione.

Cavità addominale: all'apertura dell'addome scarsa quantità di liquido purulento sparso in tutta la cavità addominale, stomaco voluminoso, fegato debordante due dita dall'arcata costale cosparso di noduli. Milza sporge lievemente sotto l'arcata costale e presenta anch'essa dei nodi grigiastri. Omento, grande, congesto, scarsi residui di grasso, aderenze recenti con lo stomaco e con l'intestino tenue.

Stomaco dilatato; alla palpazione si costata la presenza di contenuto liquido e la presenza di una massa duro lignea di poco sporgente sulla superficie anteriore in corrispondenza al piloro. All'apertura dello stomaco esce fuori abbondante liquido alimentare. Nella regione prepilorica si nota una vasta ulcerazione di forma rotondeggiante con una orlatura grigiastra e dura. Il fondo dell'ulcerazione è ricoperto da un liquido purulento rimosso il quale si mette in evidenza una perforazione rotondeggiante, del diametro di circa un centimetro; attraverso detta perforazione si giunge nella retrocavità dell'epiploon, dove si rileva la presenza di una raccolta purulenta a pareti ricoperte di membrane fibrino purulente.

L'hiatus di Wislow è aperto.

Intestino: la sierosa è iperemica, presenta dei depositi fibrinosi; nulla di notevole all'apertura dell'intestino.

Pancreas di volume normale; al taglio non presenta indizi di formazioni blastomatose.

Fegato notevolmente aumentato di volume, specialmente in corrispondenza al lobo destro. Quest'ultimo presenta una superficie irregolarmente bozzuta. Le prominenze di maggior volume si costatano in corrispondenza della porzione inferiore del lobo nella faccia superiore e nella regione limite tra il lobo destro e il sinistro. Le dette prominenze hanno forma rotondeggiante; diametro intorno 3-4 centimetri, colorito grigiastro interrotto da qualche zona giallastra; centro ombellicato di colorito grigio rossastro e di aspetto vitreo. Un alone rosso-scuro circonda le formazioni anzidette, alone che è interrotto ogni tanto da qualche nodicino di colorito e di aspetto simile alla massa centrale. Al centro del lobo destro si notano prominenze meno voluminose e regolari che sembrano in parte confluire fra loro; presentano un colorito grigio più smorto

(1) Coll'intento di abbreviare e schematizzare l'esposizione non verrà seguita fedelmente la classica falsariga dei protocolli d'autopsia.

e danno l'impressione di formazioni che dalla profondità dell'organo affiorano più o meno incompletamente alla superficie.

Al taglio trasversale del fegato si nota aumento di consistenza (quasi lignea); le formazioni sopra descritte appaiono come grosse isole rotondeggianti nel parenchima epatico non circondate da una capsula ben visibile. Tali formazioni presentano una netta struttura lobulata.

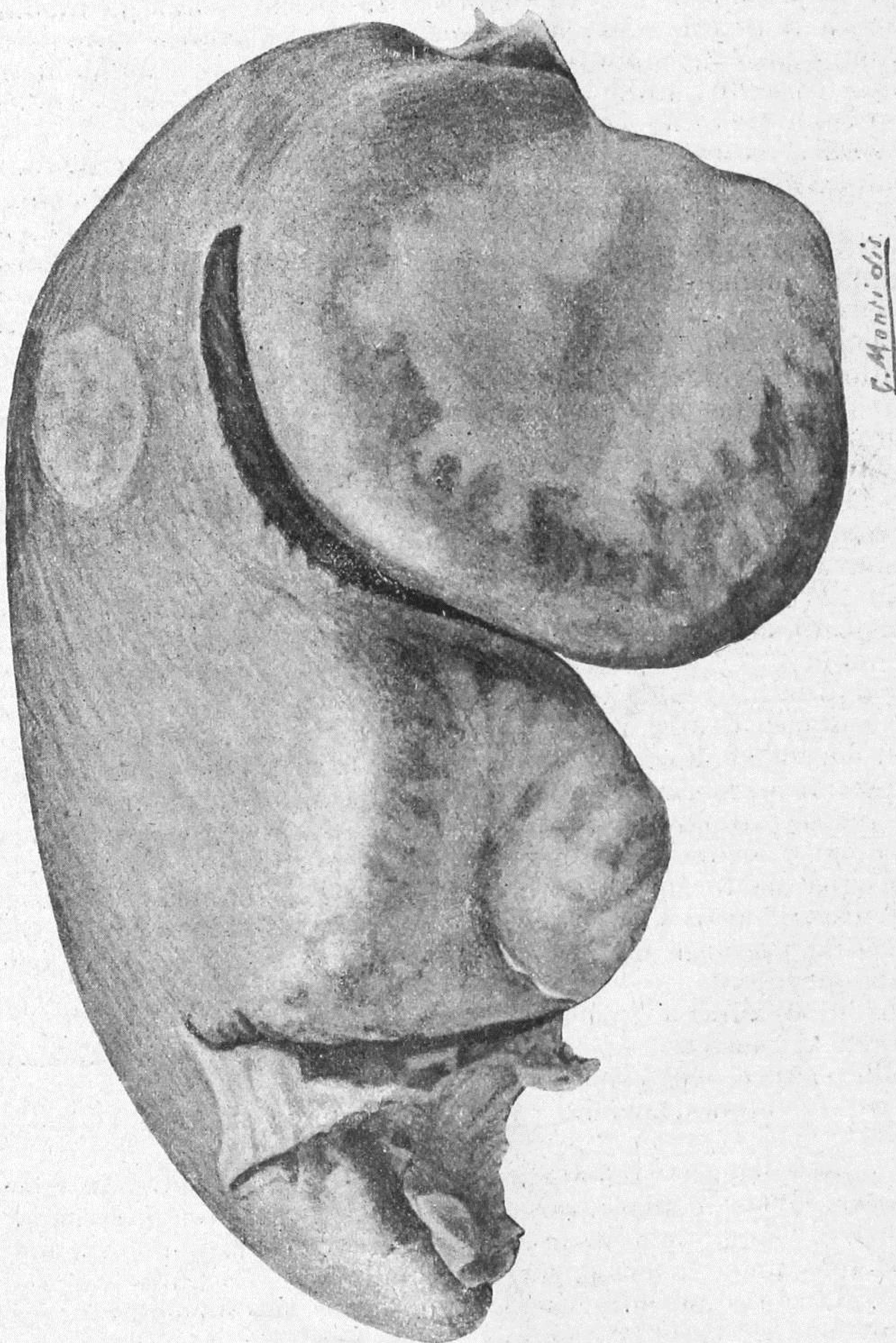


FIG. 1. — Milza con noduli metastatici — Margine anteriore convesso a sinistra; margine posteriore interrotto da incisure e coi maggiori nodi di tumore ombellicati a destra.

Le vie biliari sono pervie.

Milza, peso g. 320: si presenta notevolmente deformata, la deformità consiste nella formazione di due grossi nodi nel margine posteriore delimitati da profonde incisure.

I grossi lobi sono invasi dal tumore e presentano ciascuno una netta ombellicatura centrale. Altri nodi neoplastici di grandezza minore si riscontrano nella superficie esterna. La superficie di taglio di tali nodi dimostra un aspetto lobulare ed in alcuni tratti specialmente verso la superficie ombellicata un aspetto zigrinato rappresentato da strisce e da granuli leggermente sollevati sulla superficie di colore grigio chiaro. A tali strisce e granuli sono intercalate zone grigie lievemente depresse, che delimitano i lobuli. Non si notano alterazioni dei vasi dell'ilo. Nel parenchima splenico non invaso dal tumore, la consistenza è aumentata, follicoli non sono visibili, non si nota un aumento evidente del sistema dei setti e delle trabecole. L'aumento di consistenza fa supporre un ispessimento del reticolo.

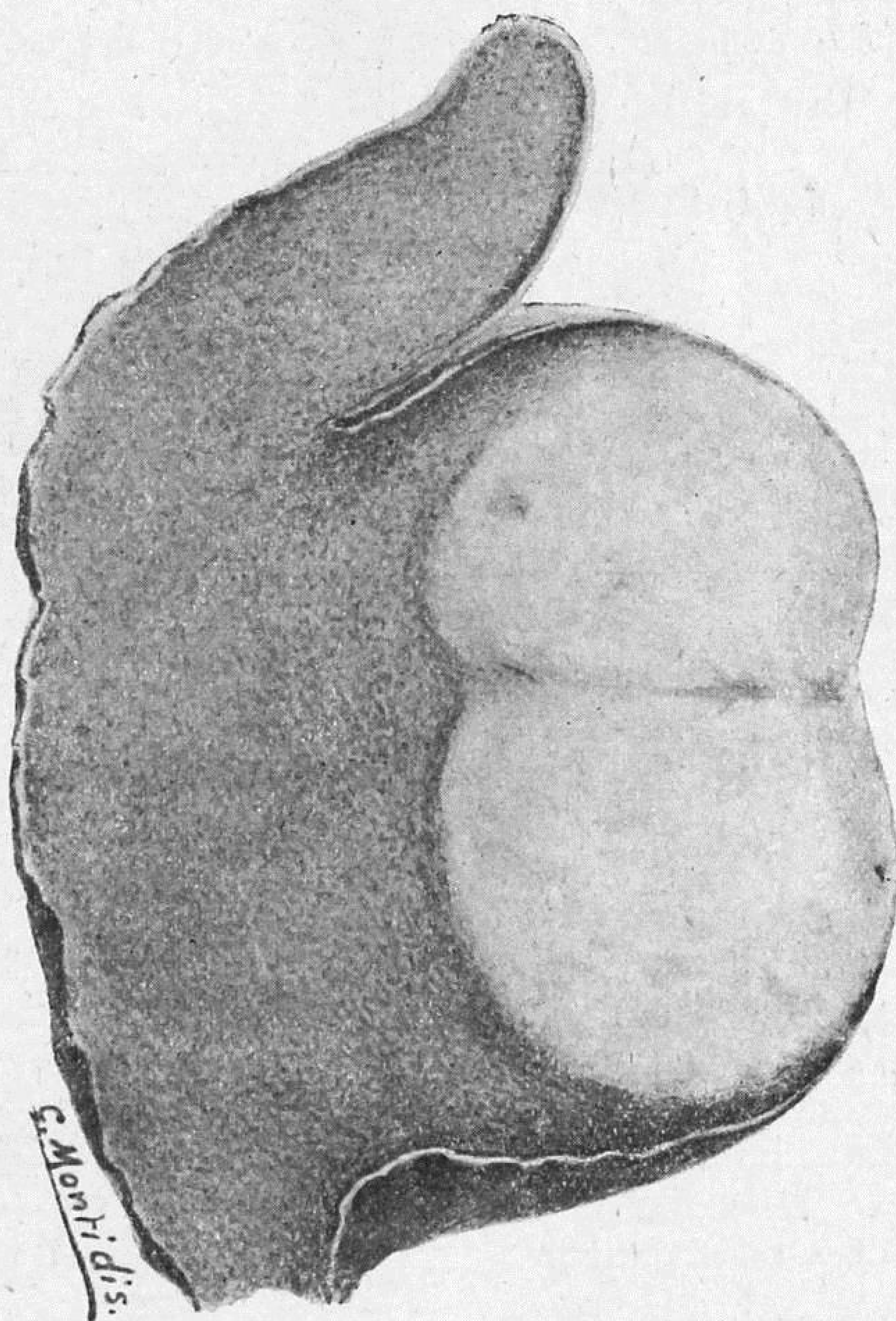


FIG. 2. — Sezione del nodo al disotto della grande incisura in corrispondenza del polo superiore.

Reni sono leggermente rimpiccoliti, si incontra una certa difficoltà nello scapsulamento. Sulla superficie esterna si notano delle zone di depressione disseminate; in qualche punto si nota qualche accenno ad un aspetto granuloso. Sulla superficie di taglio si notano le arteriole beanti e ispessite, la sostanza corticale in molti tratti è ridotta e presenta un disegno confuso.

REPERTO ISTOLOGICO. — *Stomaco regione prepilorica*: si nota una neoformazione carcinomatosa a cellule cilindriche disposte secondo il tipico aspetto dell'adenocarcinoma senza speciali caratteristiche proprie rispetto alle comuni forme di adenocarcinoma. La neoformazione si trova diffusa tanto nella sottomucosa che nella muscolare, si trova un aumento del tessuto elastico nel derma della mucosa e nella muscolaris mucosa e nei tratti più largamente invasi dal tumore. In alcune arteriole della sottomucosa si osserva iperplasia dell'intima del tipo rigenerativo e in qualche tratto ispessimento elastico iperplastico.

Fegato: Nel fegato i noduli di tumore macroscopicamente descritti appaiono costituiti di tubuli e cordoni pieni i quali si rinvengono tanto negli spazi

di Kiermann come nelle adiacenze di questi. La parete dei tuboli e lo strato intermedio sono costituiti da propagini del connettivo fibroso di tali spazi, che costituiscono degli alveoli di varie dimensioni nei quali si annidano gli elementi cancerosi.

Il parenchima epatico è gradatamente sostituito dalla formazione cancerosa, la quale si diparte dagli spazi di Kiernann e successivamente invade il

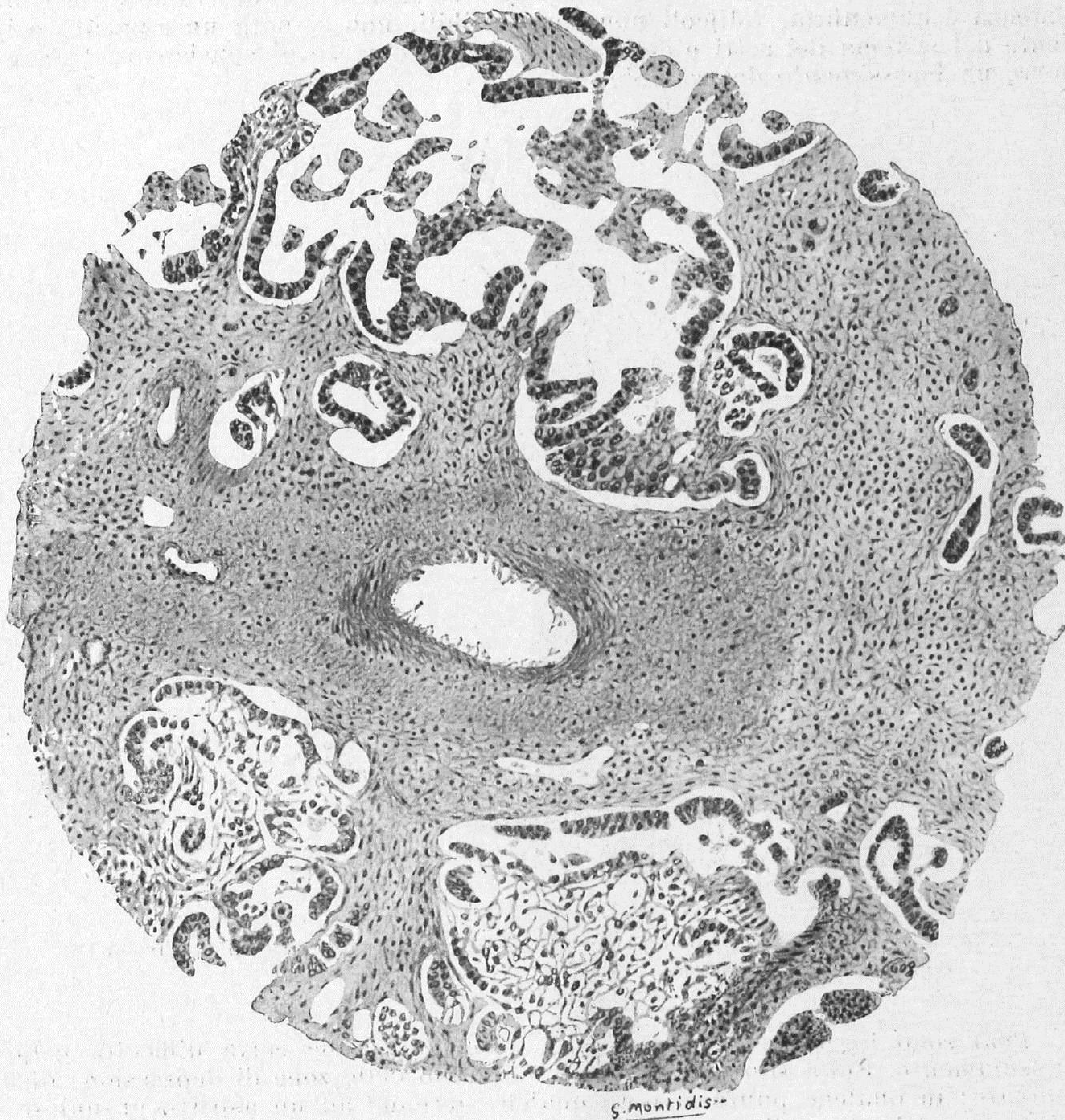


Fig. 3. — Obb. 4 - oc. 4 comp. — Sezione della milza con alveoli cancerosi di varia estensione intorno ad una arteriola follicolare con estesa fibroadenia e atrofia degli elementi del follicolo. Tuboli cancerosi occupano i seni della polpa.

parenchima epatico; per tale reperto è lecito pensare che per i rami portali e per gli spazi di Kiernann siano arrivate le cellule cancerose.

I lobuli epatici ancora conservati in immediato contatto con gli elementi del tumore subiscono necrosi parziale o totale. Fenomeni di stasi e di atrofia da compressione si osservano nel parenchima epatico vicino al tumore.

Dall'ispessimento degli spazi di Kiernann anche nei tratti lontani dal tumore, dalla neoformazione di connettivo a fine fibrille non di carattere cicatriziale, dalla diffusione di detto connettivo nell'interno del lobulo epatico in fine fibrille, da formazioni pseudo angiomatose che si osservano qua e là nel parenchima stesso con atrofia delle cellule epatiche, si può giudicare che il fegato subì alterazioni anatomiche per l'infezione malarica pregressa.



Fig. 4. — Obb. 1 - oc. 3 — Ispessimento delle trabecole della milza e atrofia dei cordoni di Billroth in vicinanza della invasione cancerosa.

Milza: l'esame microscopico della milza dimostra le seguenti caratteristiche: ispessimento considerevole della capsula, dei setti e delle trabecole, follicoli scarsi, nella polpa rossa si rinvengono nel sistema dei seni e numerose formazioni epiteliari costituite da epitelio cilindrico aggregato in maniera da costituire tuboli semplici o ramificati. Tali formazioni sono indipendenti dalla capsula della milza che da queste è raggiunta solo in qualche parte.

E' degno di rilievo il fatto che le grosse vene non presentano tali formazioni; in altri tratti la neoformazione epiteliale cilindrica occupa spazi molto

grandi e tali da non poterli considerare come ampi seni della polpa, si ha quindi l'impressione che per uno sviluppo delle cellule cancerose molti seni si siano fusi. La dimostrazione che le formazioni cancerose siano sviluppate nello interno dei seni è data dal fatto che in mezzo ad esse talvolta si rinviene anche sangue.

Gli elementi cancerosi dimostrano spesso necrosi estese e degenerazioni nucleari intensissime. Figure cariocinetiche non si rinvengono. Lo stroma della milza si presenta notevolmente ispessito nei tratti ove la neoformazione è più diffusa. I cordoni di Billroth sono compressi e atrofici per la dilatazione dei seni provocata dall'invasione cancerosa. Dal parenchima invaso a quello non invaso si passa senza speciali limiti.

Indipendentemente dalle formazioni cancerose si trova fibroadenia dei follicoli e in alcuni tratti anche della polpa.

La lamina elastica delle arterie ed il tessuto elastico dei setti e delle trabecole sono considerevolmente ispessiti, non si rileva però endoarterite sia nei rami grossi sia nei medi e piccoli.

Se si rivolge l'attenzione nei tratti nei quali si rinviene il maggiore addensamento di tuboli cancerosi si osserva uno stroma connettivale a carattere scirrotico che sostituisce lo stroma della milza. Esso stroma è in alcuni tratti provvisto di ampi vasi sanguigni, in altri tratti è sottile, poco sviluppato e predomina la formazione tubolare cancerosa. Nei tratti di parenchima splenico, vicino alla neoformazione cancerosa il processo di eritrocateresi pare aumentato da parte degli splenociti e degli elementi del reticolo. Spesso si rinvengono focolai emorragici estesi nel parenchima splenico vicino e anche lontano dalle metastasi cancerose.

Anche nel restante della milza, in territori lontani dall'invasione blastomatosa, e dove microscopicamente non si rinvengono elementi di tumore è notevole l'ispessimento delle trabecole e diffusa la fibroadenia del reticolo in special modo nei follicoli. Le arteriole follicolari nei tratti dove c'è fibroadenia presentano netta ialinosi.

Polmone. — La metastasi del polmone destro presenta la stessa costituzione del focolaio primario senza speciali caratteristiche.

Reni. — Si osserva estesa sclerosi glomerulare a focolai con o senza ispessimento della capsula. Le arteriole presentano sclerosi molto evidente nei domini alterati. Qua e là si nota qualche cilindro ialino nei tubuli.

In corrispondenza delle sclerosi glomerulari il connettivo interstiziale è ispessito. Il processo si presenta a focolai abbastanza estesi.

Diagnosi anatomica. — Malaria pregressa. Adenocarcinoma della regione prepilorica ulcerato con metastasi nel polmone destro, nel fegato e nella milza. Perforazione e peritonite terminale.

OSSERVAZIONE II. — *Riassunto Clinico.* — Il malato giunse all'ospedale poche ore prima della morte in condizioni assai gravi. I pochi dati anamnestici che fu possibile raccogliere furono: assenza di fatti morbosi pregressi degni di nota, sviluppo del tumore iniziato da poco più di un mese e mezzo. Età del paziente 42 anni.

Reperto di autopsia. — Soggetto di taglia media con buono stato di nutrizione generale. Intensa cianosi delle estremità e delle mucose.

In corrispondenza della faccia laterale e sinistra del collo si nota una notevole tumefazione che ha per limiti posteriormente la linea mediana; si estende in alto verso la regione retroauricolare, si propaga anteriormente alla faccia toccando l'arcata zigomatica e l'angolo labbiale di sinistra, si estende su tutto il mento per risalire verso destra lungo la mandibola fino alla regione retroauricolare. In basso a sinistra si diffonde a occupare la regione sopra clavicolare, sotto clavicolare e la fossa giugulare, a destra si diffonde pure alla regione sopra clavicolare.

Tale tumefazione appare cosparsa di numerosi noduli prominenti intorno alla grandezza di un pisello, alcuni isolati altri confluenti e rivestita da cute assottigliata. La tumefazione palpatoriamente non presenta limiti ben distinti ed è dura, alcuni dei noduli presentano invece consistenza fluttuante.

Eseguendo un taglio interessante cute e sottocutaneo in un punto del collo dove sono più spiccate le formazioni nodulari si osserva che da alcune di queste fuoriesce una sostanza puriforme, si osserva altresì che l'epidermide e gli strati più superficiali del derma sono normali; il derma invece negli strati profondi è intensamente infiltrato da cordoni biancastri che hanno l'aspetto di una neoformazione cancerosa.

Teca cranica e cervello. — Nulla di notevole.

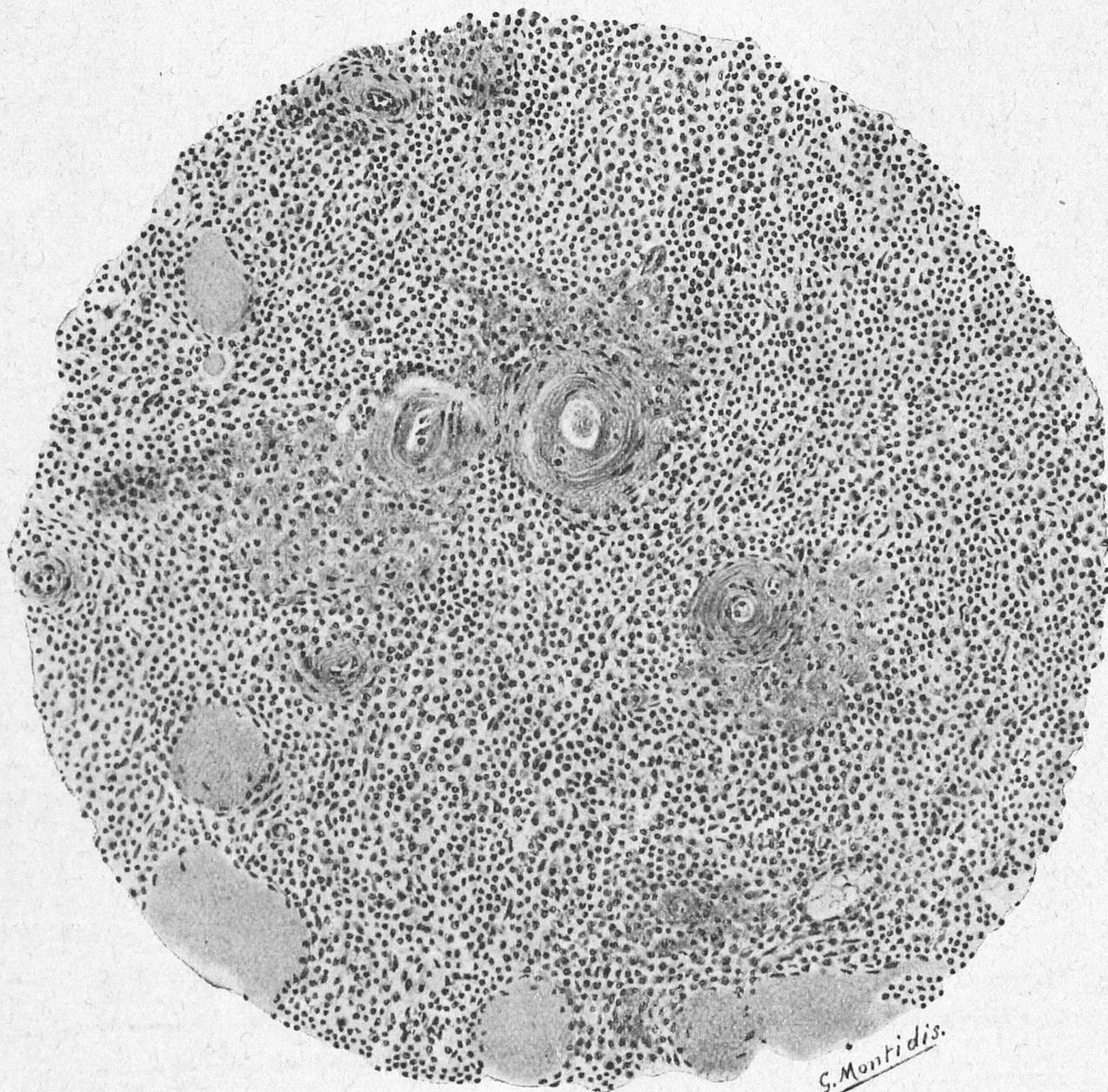


Fig. 5. — Obb. 4 - oc. 3 — Fibroadenia della milza in territori lontani dall'invasione blastomatosa.

Torace e polmoni. — Le linfoghiandole superficiali tra la clavicola e lo sterno sono tutte invase dalla neoformazione blastomatosa.

Polmoni liberi nelle cavità pleuriche, al taglio i polmoni sono congesti e si notano emorragie sottopleuriche.

Laringe e vie aeree superiori. — L'aditus laringis è ristretto per edema considerevole che spiega la morte asfittica del soggetto.

Pericardio e cuore. — Scarso aumento di liquido del pericardio. Cuore piccolo e contratto. Nulla a carico del miocardio e dell'endocardio.

Addome. — Assenza di liquido, grande omento libero e con l'ordinario contenuto di grasso. Intestino meteorico; fegato e milza non debordano dalle arcate costali. Altezza del diaframma normale sia a destra che a sinistra.

Fegato. — Non si rinvengono alterazioni degne di nota all'infuori di una stasi terminale.

Milza. — Peso g. 175. La capsula è grinzosa, sulla superficie al disotto della capsula si notano ampi tratti grigi sotto forma di noduli i quali si approfondano nel parenchima splenico.

Questi noduli si presentano modicamente rilevati rispetto al parenchima splenico e sono della grandezza di una noce o di una nocciola. Alcuni presentano focolai di rammollimento centrale con formazione di cisti. Nel margine



FIG. 6. — Obb. 2 - oc. 6 - comp. tub. 160 — Cordoni di epitelio piatto nel parenchima della milza. Tra i cordoni si osservano elementi dello stroma del tumore.

anteriore ed in vicinanza del margine posteriore si osservano due cavità una della grandezza di una noce, l'altra della grandezza di una mandorla; dette cavità sono in parte riempite da una poltiglia grigio-giallastra, la loro parete si presenta al taglio costituita dal tessuto blastomatoso in forma di piccoli noduli e di cordoni. Tali formazioni devono interpretarsi come nodi di tumore necrotici.

Nel tessuto splenico che macroscopicamente non risulta invaso dal neoplasma non sono visibili i follicoli.

Stomaco e intestino. — Non presentano alterazioni degne di nota.

Reperto Istologico. — *Cute*: Il tumore invade tutto il tessuto grassoso come accade nel flemmone ligneo; l'epidermide, le ghiandole sebacee e sudorifere, e il derma non presentano alterazioni.

Il tumore è rappresentato da lobi di varia grandezza separati in aree poligonali da larghi fasci di connettivo fibroso spesso infiltrato da elementi parvicellulari; nel connettivo che circonda i lobi si osservano numerosi vasi sanguigni e linfatici talora ectasici. Alla periferia del tumore si osservano lobuli di grasso residui.

Si nota una struttura caratteristica ad alveoli di varie dimensioni fitta-

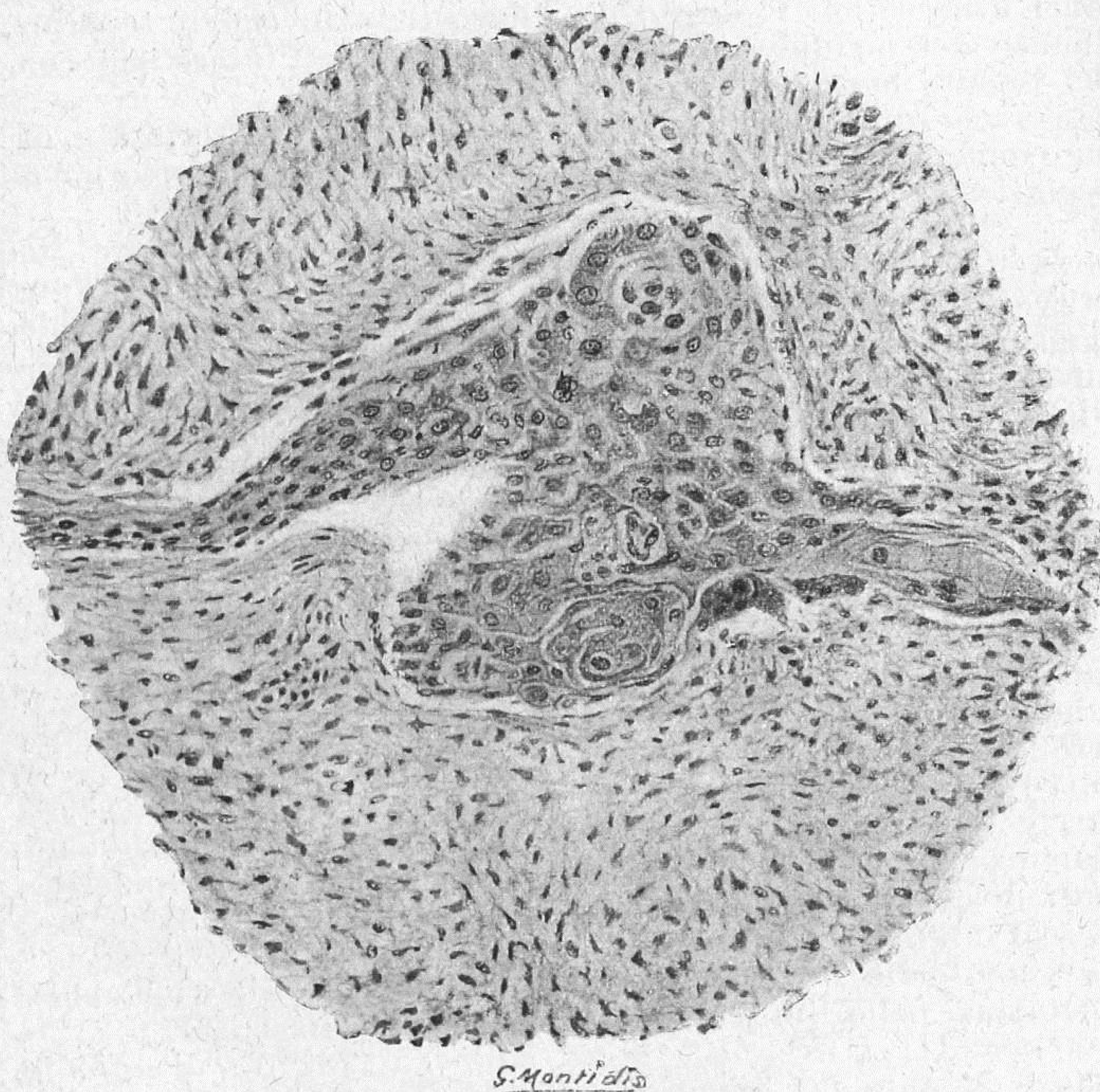


Fig. 7. — Obb. 4 - oc. 4 - comp. fub. 160 — Idem a più forte ingrandimento. Elementi del tumore disposti in lamine e talvolta aggregati in maniera da costituire formazioni simili a perle.

mente disposti con parete connettivale fibrosa ricca di cellule, nell'interno degli alveoli si notano elementi cellulari di vario tipo. Alcuni rassomigliano alle cellule spinose della rete mucosa di Malpighi, hanno nucleo bene evidente con scarsa cromatina, forma poligonale, altri hanno aspetto cilindrico. Tra questi elementi si osservano nuclei ipercromici, in molti è evidente un nucleolo. Altri elementi appaiono più piccoli col nucleo picnotico e raggrinzato, citoplasma bene evidente e bene tingibile coll'eosina, non presentano spine ed hanno forma rotondeggiante. Altri elementi ancora sono grossi ricchi di protoplasma con nucleo povero di cromatina, con caratteri di somiglianza con gli elementi degli strati superficiali epidermici. Alcuni di questi sono riuniti in maniera da costituire delle lamine irregolari di forma, con elementi piatti, con protoplasma vacuolizzato del tipo degli elementi dello strato germinativo, questi elementi subiscono frequentemente necrosi e frammentazione nucleare.

Talvolta si rinvengono elementi giganti con formazione di spine anch'esse gigantesche; nuclei ipercromatici sono numerosissimi in questi elementi giganti. Non si osservano figure cariocinetiche.

In alcuni tratti per quanto eccezionalmente le cellule epiteliali sono accumulate in maniera da dare formazioni simili a perle.

È degno d'interesse che in alcuni tratti la speciale caratteristica dello stroma fibrillare che assomiglia ad un tessuto mucoide e che presenta una sostanza fondamentale leggermente tinta dall'ematossilina.

Il tumore si diffonde anche nei muscoli costituendo in essi dei noduli d'aspetto alveolare come quelli precedentemente descritti.

Le fibre muscolari sono successivamente invase dal tumore subendo processi atrofici e necrotici. È degno di rilievo il fatto che il tessuto muscolare delle vicinanze del nodulo presenta infiltrazione dell'interstizio con atrofia e necrosi del tessuto muscolare stesso.

Si nota anche una miosite interstiziale cronica caratterizzata da una neoformazione connettivale interstiziale molto intensa, anche attorno alle singole fibre muscolari.

Milza. — L'esame della milza presenta noduli di tumore dello stesso aspetto di quelli descritti, i quali sono sviluppati nel tessuto dell'organo senza limiti netti col parenchima; essi invadono in parte anche le trabecole.

È degno di essere rilevato il fatto che nella milza il tumore assume un aspetto più scirroso e che si trovano con maggiore frequenza lamine e formazioni simili a perle. Gli alveoli sono più stipati e gli elementi del tumore meno numerosi. In alcuni tratti il tumore è diviso dalla capsula da pochi seni della polpa.

Nel resto della milza anche in preparati eseguiti su tratti lontani dal tumore si nota ispessimento considerevole dei setti e delle trabecole e spiccata atrofia dei follicoli. I seni in molti tratti sono poco evidenti; il reticolo della polpa è ispessito considerevolmente, si trovano numerose cellule globurifere nei cordoni di Billroth. L'ispessimento del reticolo con formazione di connettivo richiama l'immagine della sclerosi pulpare ipertrofica. In alcuni tratti si trovano atrofia dei cordoni di Billroth e dilatazione dei seni.

In molti tratti del tumore si notano estesi focolai di necrosi.

La parete delle cavità cistiche descritte già macroscopicamente è costituita in parte da tessuto splenico e in parte da tessuto neoplastico. Accanto agli elementi di questo con le già note caratteristiche si rinvengono estesi focolai di necrosi interessanti in parte anche il tessuto splenico.

Diagnosi anatomica. — Cancro a cellule basali primitivo della cute del collo con metastasi nelle linfoghiandole del collo e nella milza.

OSSERVAZIONE III (1). — *Riassunto clinico.* — F. F. di anni 51 editore. Padre morto a 54 anni per cancro dello stomaco. Madre vivente e sana. Fratello morto a 42 anni per cancro della lingua. Sorella morta a 52 anni per cancro dell'utero. Zio paterno morto a 48 anni per cancro dello stomaco. Moglie morta a 42 anni per cancro della mammella. La moglie non ebbe aborti, 4 figli tutti viventi e sani. Non precedenti malarici. In gioventù contrasse un'ulcera della quale non fu precisata la natura, non seguirono segni evidenti d'infezione luetica. La Wassermann eseguita durante la degenza fu negativa.

Il quadro morboso si iniziò con disturbi dell'apparato respiratorio verso la fine del 923, fu ricoverato in ospedale per l'accentuazione di detti disturbi il 14-2-924, nella metà di marzo si ebbe il decesso col quadro di intense turbe respiratorie e con uno stato di astenia profondissima.

Reperto ematologico eseguito circa un mese prima della morte: Globuli r. 2.840.000; Hb. 40 Valore gl. 0,70; leucociti 14.000; formula leucocitaria:

(1) Questa osservazione verrà riferita in modo molto più succinto delle altre essendo speciale oggetto di studio sotto altri punti di vista da parte di altro collega che curò in vita il paziente. Qui verrà riferito quanto è necessario per lumeggiare lo sviluppo del tumore e i rapporti tra questo e la milza

polinucleati neutrofili 58, basofili 6, eosinofili 0, monociti 14, linfociti 9, promielociti basofili 5, mielociti basofili 6, mielociti neutrofili 2.

Riassunto dell'autopsia. — Intensa cachessia del soggetto, con atrofia del pannicolo adiposo e dei muscoli. Numerosi noduli cutanei della grandezza da un uovo di piccione ad un pisello diffusi nel torace e nel dorso; questi noduli sono impiantati nel sottocutaneo e non sono diffusi nè ai muscoli nè alla pelle.

Al taglio i più grossi sono di aspetto midollare ed in via di rammollimento, altri noduli appaiono nettamente emorragici.



Fig. 8. — Obb. 4 - oc. 4 - comp. tub. 160 — Nodulo blastomatoso nel parenchima della milza con estese necrosi degli elementi cancerosi.

Una massa grossa come un uovo di piccione si trova al di sotto del pellicciaio nella regione carotidea e si approfonda all'interno fra gli scaleni. Noduli si trovano anche tra i muscoli intercostali.

Torace e polmoni. — Nel mediastino anteriore si trova una grossa massa blastomatosa, dura che occupa la regione del timo, intimamente connessa col polmone di destra che presenta gran parte del lobo superiore infiltrata dal blastoma. Il polmone destro è aderente alla pleura parietale. Nella trachea e nei bronchi fanno sporgenza masse neoplastiche. Ghiandole peribronchiali tutte prese dalla neoformazione.

Pericardio e cuore. — Noduli della grandezza di un pisello nel grasso sottoepicardico, noduli anche nel connettivo lasso che circonda le vene polmonari. Cuore dilatato con degenerazioni grasse.

Addome. — Nulla di notevole a carico della cavità addominale nonchè dello stomaco e dell'intestino.

Fegato. — Un solo nodo metastatico si nota sul lobo sinistro in tutta vicinanza con lo stomaco al quale aderisce; null'altro di notevole a carico del fegato.

Milza. — Peso g. 180, capsula raggrinzata e in qualche tratto ispessita; sulla faccia anteriore si notano due noduli rotondi leggermente sporgenti e di

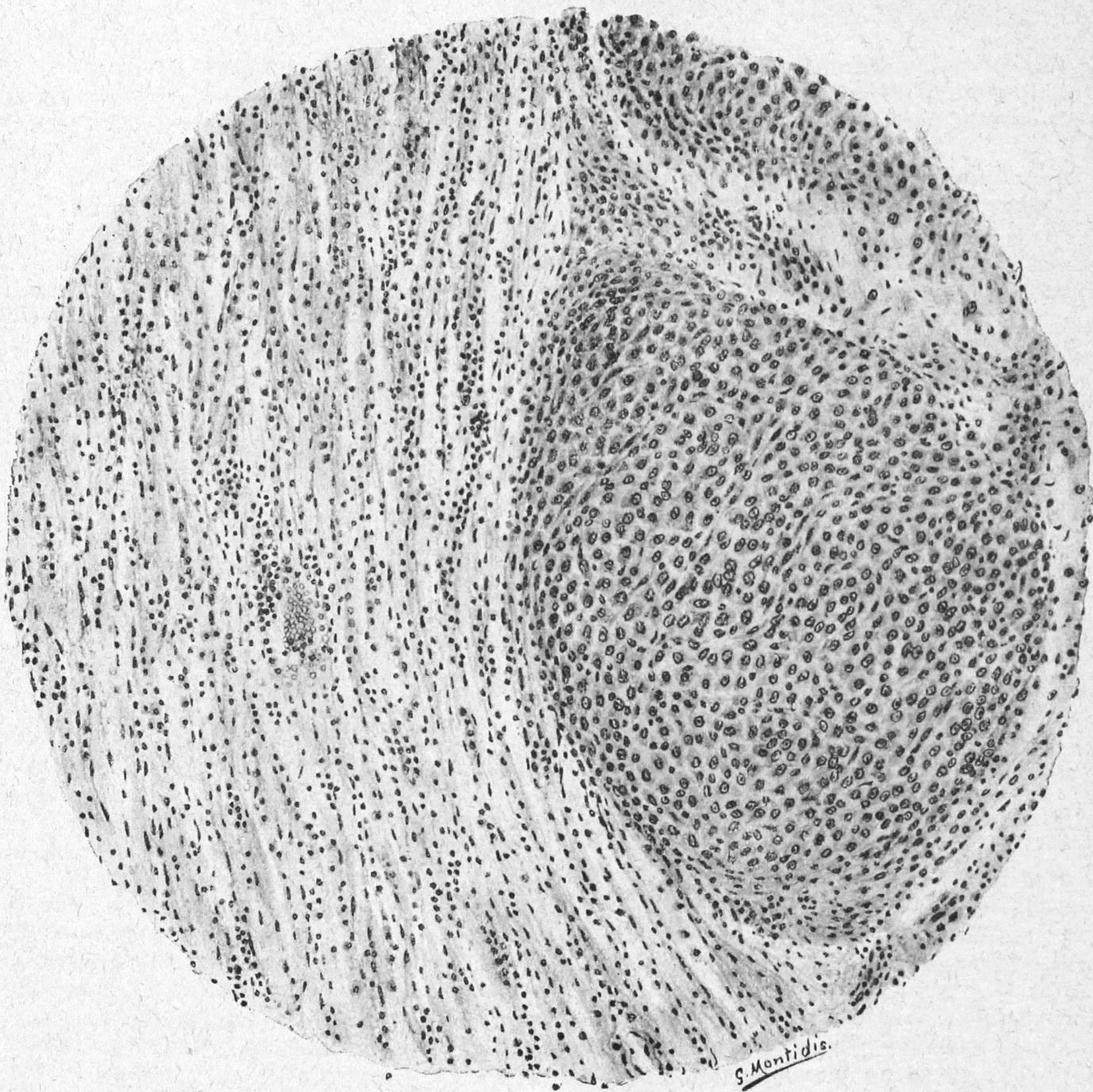


Fig. 9. — Obb. 4 - oc. 4 — Nodulo metastatico di ipernefroma e atrofia dei cordoni di Billroth.

colorito grigio giallastro della grandezza ciascuno di una piccola nocciola. Tali nodi non sono ombellicati.

Al taglio la milza è modicamente aumentata di consistenza, i noduli si approfondano per un paio di centimetri in seno al parenchima splenico, intorno ad essi non si rileva macroscopicamente alcun indizio di formazione capsulare. A carico del parenchima splenico si osserva in qualche tratto ispessimento del sistema dei setti e delle trabecole, i follicoli sono pochissimo visibili.

Pancreas. — Numerosi piccoli noduli neoplastici in corrispondenza al grasso peripancreatico. La coda del pancreas è quasi totalmente infiltrata dal tumore.

Capsule surrenali. — Sono ingrandite specialmente quella di destra e cosparse di noduli.

Reni. — Piccoli noduli biancastri si trovano disseminati nel rene destro.

Riassunto del reperto istologico. — Il tumore in tutte le sue metastasi presenta una struttura del tutto simile alla zona fascicolata delle capsule surrenali.

Milza. — Presenta la capsula fibrosa ispessita, sistema dei setti anch'esso ispessito e così pure quello delle trabecole. In vicinanza dei noduli del tumore si nota una considerevole atrofia sia dei follicoli che della polpa.

Il sistema dei seni si presenta dilatato, dai seni dilatati con atrofia della polpa si passa direttamente senza fondazione di capsula alla tipica struttura del blastoma rappresentata da formazione ad alveoli di grandezza varia con parete connettivale in alcuni tratti di notevole spessore; in essi alveoli sono inclusi gli elementi del tumore.

Questi sono costituiti di cellule di forma svariata a tipo poligonale, fino alla forma fusata, da numerose cellule giganti con molti nuclei e talvolta con un nucleo solo. Quando i nuclei sono molto numerosi essi appaiono rotondeggianti, occupano per lo più la periferia della cellula e sono accumulati verso uno dei poli. È spesso visibile nel nucleo un corpicciolo nucleolare. Le cellule giganti con un solo nucleo dimostrano che questo è contenuto eccentricamente lungo il diametro maggiore della cellula e assume una forma fusata. Il citoplasma di tali cellule è più fortemente tingibile coll'eosina che non quello degli altri elementi.

Alla forma alveolare tipica del blastoma si alternano cordoni cellulari decorrenti nel senso longitudinale e separati da fini fasci di tessuto connettivo fibroso. Nel connettivo decorrono anche capillari sanguigni. Tali cordoni ricordano perfettamente la zona fascicolata delle capsule surrenali. (Fig. 9).

Negli ampi capillari spesso si rinvengono accumuli di leucociti a nucleo polimorfo, frequenti sono i focolai di necrosi sia degli elementi del blastoma che dello stroma, sia dei tratti a struttura alveolare che di quelli a struttura fascicolare.

Del tessuto della milza in mezzo al tumore si riconosce solo accidentalmente qualche trabecola. Nei focolai necrotici si rinviene spesso infiltrazione di leucociti a nucleo polimorfo. Non si rinvengono figure cariocinetiche fra gli elementi del blastoma.

Nelle piccole arterie della milza anche nei tratti lontani dal tumore si osserva assai spesso ispessimento proliferativo dell'intima con neoformazione di tessuto elastico; in alcune arterie si nota anche slaminamento delle lamine elastiche come nella presclerosi. In alcuni tratti si nota anche ialinosi dell'intima.

Diagnosi anatomica. — Ipernefroma bilaterale delle capsule surrenali con metastasi nel sottocutaneo, nei muscoli, nelle ghiandole ascellari, nelle ghiandole mediastiniche, nel polmone destro, nel grasso sottoepicardico, nel fegato, nella milza, nel pancreas, nei reni.

Da quanto finora è stato riferito circa le metastasi carcinomatose della milza un primo fatto da rilevare è che le dette metastasi pur dovendosi ritenere come rare non possono tuttavia essere considerate come addirittura eccezionali; i dati statistici riferiti al principio del lavoro dimostrano che se molto scarsi sono i casi descritti (non più di 20) non altrettanto può dirsi dei casi constatati.

Nella maggiore parte dei trattati di Anatomia Patologica più in voga si afferma che le rare metastasi carcinomatose appartengono a casi nei quali la disseminazione neoplastica era stata assai estesa nei vari organi e tessuti; ciò rap-

presenta la verità in un certo numero di osservazioni, ma non può essere elevato a regola generale. Ho citato numerose altre osservazioni nelle quali all'infuori delle ghiandole prossimiori al tumore primario esistevano insieme alla milza pochi altri organi colpiti, es.: fegato o fegato e polmoni, si aveva cioè una disseminazione metastatica in nulla superiore ai comuni cancri dello stomaco, del pancreas, ecc.

Una eccezione che è addirittura una smentita a detta regola è rappresentata dal secondo caso da me descritto: trattavasi di un cancro a cellule basali della pelle del collo ad andamento rapido e che a prescindere dalle ghiandole linfatiche situate tra la clavicola e lo sterno aveva dato una sola metastasi e questa era nella milza.

Un tale rilievo conduce a pensare che resistenza locale della milza allo sviluppo del carcinoma sia da tenersi in parte almeno distinta da resistenza generale dell'organismo e se si deve ammettere l'esistenza di rapporti fra questi due termini (secondo quanto deporrebbero certi risultati sperimentali) tali rapporti si esplicano probabilmente con un meccanismo molto complesso, tale da giustificare i fatti sopra esposti.

Si aggiunga a questo proposito che in numerosissimi casi di carcinomatosi o sarcomatosi generalizzate, la milza è stata riscontrata libera da metastasi; Fischer Defoy su 24 casi di carcinosi diffusa trovò la milza colpita una volta sola. Per converso tra le rare osservazioni di tumori connettivali primari se ne trovano alcune nelle quali mancarono metastasi in altri organi (vedi in precedenza) nonostante lo sviluppo talora enorme del tumore primario.

Le metastasi carcinomatose nella milza possono svilupparsi in forma diffusa ed in forma nodulare.

La milza contrariamente a quanto si verifica nei tumori connettivali primari può essere non aumentata di volume (Hollister) più spesso è modicamente aumentata (200-300 g.) di rado raggiunge le dimensioni ed i pesi elevatissimi (Almira Smith) abbastanza frequenti nei tumori primari. In qualche caso il volume era diminuito.

I nodi metastatici non raggiungono in generale assai grandi dimensioni; sono generalmente scarsi di numero (2 o 3), tavolta unici; sono spesso situati ai poli o in corrispondenza dei margini dove possono essere limitati da profonde incisure.

Per il loro volume possono essere piccoli come nocciole e come ceci o possono raggiungere dimensioni ragguardevoli con 5 o 6 centimetri di diametro.

Estese alterazioni necrotiche degenerative sono riferite in quasi tutti i casi e da quanto risulta nelle singole osservazioni sarebbero più frequenti che nei tumori primitivi connettivali; tali alterazioni sono spesso visibili ad occhio nudo sotto forma di rammollimenti centrali e possono raggiungere una estensione così notevole che il nodo metastatico assume l'aspetto di una cavità cistica parzialmente ripiena di una poltiglia amorfa come nel secondo caso da me descritto. Il centro dei nodi può essere ombellicato come nella prima mia osservazione.

Alla periferia dei nodi può essere visibile ad occhio nudo una delimitazione capsulare evidente; più spesso la reazione connettivale perineoplastica è visibile solo microscopicamente.

L'aspetto istologico del neoplasma può essere analogo a quello del tumore primario; talvolta invece assume un tipo scirroso (come nel 2° caso di questo lavoro).

L'invasione prevale nelle trabecole quando lo sviluppo è sorto per via linfatica; i seni della polpa sono riempiti e dilatati da cordoni neoplastici specie quando lo sviluppo è sorto per via sanguigna; anche le pareti vasali possono essere invase, i vasi stessi possono essere riempiti e parzialmente trombizzati dal tumore nei casi in cui si ebbe proliferazione e propagazione entro il lume della vena splenica da tumori primari esistenti nel territorio portale.

Nei tratti occupati dal tumore del tessuto splenico non si trova più traccia; nei territori periferici rispetto al tumore si possono osservare follicoli e cordoni di Billroth atrofici.

La reazione del connettivo splenico intorno al neoplasma è quasi sempre intensa e si dimostra con ispessimento dei setti e delle trabecole talora con aumento del tessuto elastico, ispessimento del reticolo con presenza di numerosi fibroblasti che seguono lo sviluppo del tumore. I vasi possono presentare ispessimento del tessuto elastico, degenerazione ialina delle pareti.

Qualche volta la reazione connettivale non fu rilevata evidente come negli ultimi due casi di Chalatow; questo autore ritiene potersi stabilire un certo rapporto diretto tra l'attitudine di sviluppo del tumore, desumibile dalle figure mitotiche, e l'intensità della reazione connettivale.

Le dette figure possono essere numerose oppure scarse e mancanti.

Le alterazioni necrotiche microscopicamente sono quasi sempre dimostrabili e sono generalmente intense.

Nei casi da me descritti furono notati nel parenchima splenico i segni di una aumentata emocateresi. Nel caso 3° fu constatata in vita una formola ematologica complessa con ipoglobulia intensa, spiccata leucocitosi con diminuzione relativa dei neutrofili, basofilia con mielociti e promielociti prevalentemente basofili; in vari altri casi furono notate delle anemie piuttosto notevoli (Geipel, Almira Smith) con globuli rossi nucleati, cellule bianche del sangue del tipo midollare. Per quanto esistano numerose le ragioni alle quali imputare tali reperti che non presentano si può dire niente di caratteristico, pure è lecito domandarsi se tra questi dati ematologici e l'alterata funzione della milza esista qualche rapporto; la spiccata basofilia mi richiama alla mente il reperto simile che ebbi occasione di osservare come costante in un caso di policitemia rubra.

Un altro fatto d'un certo interesse e che collima con quello che constatò Ricci nella milza di cancerosi senza metastasi spleniche e che nel primo dei casi da me descritti nonostante che la morte fosse avvenuta in uno stato settico generale (peritonite e pleurite purulenta) non erano presenti nella milza le alterazioni abituali di quest'organo nelle infezioni acute da comuni germi

senonchè lo stato di cachessia del soggetto non permette di trarre alcuna deduzione sulla funzionalità della milza.

Completato così lo studio del comportamento dei tumori della milza siano essi primari o metastatici, rimane ancora da svolgere l'ultimo punto del primo quesito propostomi all'inizio di questo studio e cioè se nelle milze umane colpite da tumori esistano delle alterazioni che possano far pensare ad uno stato di diminuita resistenza dell'organo dinanzi all'attecchimento del blastoma.

Nel primo caso occorsomi (adenocarcinoma) fu rilevato un ispessimento del reticolo con netta fibroadenia dei follicoli e in qualche tratto anche della polpa; ispessimento dei setti e delle trabecole con aumento di tessuto elastico, ispessimento dell'elastica esterna delle arterie; tali alterazioni erano con tutta verosimiglianza da riferirsi alla pregressa malaria.

Nel secondo caso (carcinoma a cellule basali) si aveva un reperto che ricordava la sclerosi pulpare ipertrofica con ispessimento del reticolo, atrofia dei follicoli, ispessimento dei retti e trabecole, in alcuni tratti atrofia dei cordoni di Billroth. La rapidità di sviluppo del neoplasma e il buono stato generale del soggetto eliminano eventuali obiezioni riguardanti alterazioni secondarie indotte dalla cachessia.

Nel 3° caso (ipernefroma età 51 anni) le alterazioni del parenchima splenico (atrofia dei follicoli della polpa) erano più scarse, prevalevano nelle adiacenze del tumore, le alterazioni più generalizzate ed intense riguardavano i vasi e si notò ispessimento proliferativo dell'intima con neoformazione di tessuto elastico. In alcune arterie era evidente lo slaminamento delle lamine elastiche come nella presclerosi; in altri tratti si notava ialinosi dell'intima.

Un tale reperto di sclerosi vasale è perfettamente spiegabile con l'età del soggetto. Nel caso in parola è da aggiungere che il paziente apparteneva ad una famiglia in seno alla quale si erano verificate in precedenza nello spazio di pochi anni 4 casi di tumori maligni diagnosticati per carcinomi.

Quanto alle altre osservazioni esistenti nella letteratura, sia di tumori primitivi sia di metastasi non risulta specificamente che i singoli autori abbiano rivolto speciali indagini sulle eventuali alterazioni spleniche a distanza dal tumore.

***

Rimane ora a rispondere al secondo quesito: esistono analogie tra quanto si verifica nei tumori della milza dell'uomo e quanto si osserva con gli innesti sperimentali?

Abbiamo ampiamente discusso sui fatti rilevati da Oestrich, Hollister e da Ricci sulla milza nei cancerosi: la frequente ipoplasia dell'organo cui faceva riscontro microscopicamente uno stato atrofico del parenchima prevalente nei follicoli con ialinosi del connettivo e abbiamo riferito anche le gravi obbiezioni che infirmano il valore di questi reperti (età dei soggetti, alterazioni secondarie dovute alla cachessia).

Ciò nonostante dinanzi ai fatti (costanza di tali alterazioni anche in soggetti giovani, ed in soggetti morti indipendentemente dal tumore senza stato cachettico a sviluppo iniziale e persino ignorato del neoplasma) che lo stesso Ricci ha opposto preventivamente a tali obbiezioni, non si può non accordare una certa considerazione ai suaccennati reperti pur essendo desiderabili ricerche ulteriori su materiale più esteso. Stando le cose nei termini posti da Ricci le condizioni dell'uomo sarebbero simili a quelle riscontrate da Cimoroni nei ratti con innesto di carcinoma di Lewin nel sottocutaneo dopo 50 giorni dall'innesto.

A prescindere tuttavia da quella che potrà essere la parola definitiva su tale questione possiamo ancora domandarci: esiste nell'uomo un primo stadio di iperplasia splenica che non giunge al tavolo anatomico, analogo a quello riscontrato (Cimoroni e Brancati) nei ratti nel primo mese dall'innesto del tumore? La clinica risponde di no, pur rimanendo la riserva che un periodo fugace di iperplasia modica non accessibile al medico possa verificarsi.

Ma anche se si volesse ammettere come vero il contenuto di tale riserva si può affermare con ogni sicurezza che si è ben lontani da quello che si verifica nel topo dove la milza può raddoppiare e triplicare il suo volume.

Le ragioni di tale diversità di reazione possono risiedere nella differenza della specie animale, nella diversa qualità ed intensità dello stimolo, ma sopratutto è degna di considerazione la profonda differenza che esiste tra la inoculazione di un neoplasma in un organismo giovane perfettamente sano e nella pienezza dei suoi poteri di difesa, e lo sviluppo spontaneo del tumore che s'insedia prevalentemente in organismi vecchi e che forse trae la ragione del suo stesso sviluppo da un avvenuto affievolimento di detti poteri.

Le stesse ragioni valgono a spiegarci il perchè un tumore innestato intorno alla milza nel ratto si sviluppi inglobandola senza penetrarvi, mentre con una certa frequenza, sia pure assai relativa, i cancri dello stomaco e della coda del pancreas giungono per continuità ad invadere l'organo splenico e non si sviluppano invece all'esterno di esso.

Nella inoculazione di tumori nell'interno della milza si è visto che con notevole frequenza il neoplasma si necrosa senza svilupparsi e probabilmente tale è la sorte di quelle cellule neoplastiche immesse nelle correnti umorali che giungono senza dar metastasi nella milza, cioè in quell'organo che è il filtro principale della corrente sanguigna dove si arrestano e si distruggono elementi circolanti eterogenei, nocivi o comunque disadatti alla vita dell'organismo.

Quando il tumore sperimentale, sia esso connettivale o epiteliale attecchisce, il suo sviluppo è generalmente assai limitato o avviene in forma nodulare discreta.

Nell'uomo abbiamo osservato che i tumori primari connettivali della milza possono raggiungere con una certa frequenza uno sviluppo notevolissimo; l'organo invaso può oltrepassare i Kg. 3,1/2; le metastasi carcinomatose invece nella maggioranza dei casi mostrano assai minore tendenza di sviluppo. Si tratta di noduli talora abbastanza rilevanti, talora assai piccoli, scarsi però in linea generale; il connettivo reagisce con molta frequenza e cerca di far

barriera al cancro che assai spesso presenta notevoli alterazioni degenerative e necrotiche; le figure cariocinetiche possono essere numerose, scarse o assenti. Più di rado il cancro assume forma infiltrativa diffusa.

Nei casi da me illustrati sono state rinvenute alterazioni dell'organo splenico anche in regioni distanti dal tumore: alterazioni atrofiche della polpa e segnatamente dei follicoli con ispessimento del reticolo nei primi due casi, alterazioni prevalentemente vasali nel terzo. Il reperto dei primi due casi potrebbe essere ravvicinato al reperto istologico descritto da Cimoroni nella milza dei ratti nello stadio successivo all'ipertrofia iniziale e alle alterazioni atrofiche descritte da Ricci nella milza di portatori di cancri estrasplenici.

I dati forniti da questo studio anatomico dei tumori maligni della milza, in particolare del carcinoma, insieme ai dati forniti dalle statistiche e dalla discussione dei reperti umani e sperimentali, confermano in linea generale il concetto della refrattarietà relativa della milza rispetto alle neoplasie maligne, che, come si è visto, attaccano la milza raramente sì, ma non addirittura eccezionalmente.

La resistenza locale della milza che, almeno sotto certi aspetti (vedasi avanti) non deve essere confusa con la resistenza generale dell'organismo, è probabilmente maggiore per il cancro che per i tumori connettivali, i quali, abbiamo visto, possono assumere abbastanza di frequente uno sviluppo notevolissimo.

Le ragioni di tale resistenza non possono essere chiarite allo stato attuale delle nostre conoscenze e, assai probabilmente, l'anatomia patologica non basterà per risolvere il problema. Il contributo che l'anatomia patologica stessa ha potuto trarre per lo studio di tale questione dalle osservazioni descritte in questo lavoro è che in tutti e tre i casi l'invasione blastomatosa era avvenuta in milze che presentavano delle alterazioni antecedenti.

Sul quanto e sul come tali alterazioni abbiano potuto influire per l'attecchimento e sviluppo dei tumori, non è lecito aggiunger parola, come non è neppure lecito farsi un'idea della loro frequenza, poichè non risulta che i precedenti autori i quali studiarono casi consimili, abbiano rivolto speciali indagini alle regioni della milza lontane dalla neoplasia.

Nella terza osservazione di questo lavoro si è notato che la metastasi splenica apparteneva ad un caso che era il quinto di tumori maligni verificatisi nella stessa famiglia.

È anche questo un fatto che vale la pena di mettere in rilievo, ma quì siamo ancora più lontani dalla possibilità di apprezzarne il valore.

BIBLIOGRAFIA.

Per la letteratura sui tumori sperimentali vedasi la Rivista «Tumori» (Archivio di Fichera).

Gussembauer und A. Winiwaster. *Die partielle Magenresektion.* Arch. f. Klin. Chir. Bd. 19.

Paget. The Lancet, March. 1889, p. 571.

Riechelmann. *Eine Geschwulstmetastasen in der milz.* Berl. Klin. Woch., 31, 1902.

Taylor. *Lectures on some disorders of the spleen.* The Lancet, 1904.

BUDAY. *Krebsstatistik.* Ztschr. f. Krebsforschung, Bd. 6, 1910.
NOBILING. *Statistik der bösartingen Geschwülste.* Ztschr. f. Krebsforsch, Bd., 10.
KETTLE. *Karzin. Metast. in the spleen.* The Journal of Path. and Bact., vol XVII, 1912.
WARREN. Annals of Surgery, 1901.
HERZEL. Citato da GAETA.
SIMON. Beiträge zur Klinischen Chirurgie, Bd. XXXV.
MUGGIA. *Su di un caso di sarcoma primitivo della milza.* Pathologica, 1° febbraio 1923.
WEICHSELBAUM. *Beiträge zur Geschwulstlehre 3 Primare Sarkome der Milz.* Virchows Archiv, Bd. 85, 1881, pag. 563.
SCHONSTADT. *Zur Kasuistik des primären Milzsarkom* Diss. Würzburg, 1891.
FLOTHMANN. *Extirpation einer sarkomatösen Milz.* Deutsche Med. Woch., 1891, pag. 713.
WAGNER. *Extirpation des sarkomatosen Wandermilz.* Verhandl. d. Deutschen Gesellsch. f. chir., Bd. 23, 1894.
WEBER. *Ein Fall von primären Milzsarkom* Diss. Erlangen, 1901.
BUNTING. *Primary sarkoma of the spleen with metastase.* Univ. of Pensylvania med. Bull., 1903, n. 7 e 8, pag. 318.
JEPSON und ALBERT. *Primary sarkoma of the spleen, ecc.* Am. of Surgery, July 1904.
DADDI. *Sui sarcomi primitivi della milza.* Rivista crit. di Clin. Medica, 1905.
CERCASOFF. *Primäre Peritheliom*s *der Milz.* Referat.; Centralblatt fur path. Anat., 1907, pag. 153, n. 24.
JORES. *Ein Fall von Sarkomatosen der Milz, ecc.* Centralblatt für path. Anat., Bd. 19, n. 16, 1908, pag. 662.
RISEL. *Primäre Sarkome und Endotheliom der Milz.* Beiträge (Ziegler) zur Path. An. und zur Allg. Path., 1909, pag. 246.
PARCH. *Ueber diffuse Geschwulstmetastasen in der Milz.* Ztbl. f. Patol. Anat., Bd. 24, 1913.
BRAUNSTEIN. *Ueber die Bedeutung der Milz in der Geschwulstimmunität und Therapie.* Berl. Klin. Woch., 1914, n. 45.
CHALATOW. *Zur Frage über die metastatische Geschwülstbildung in der Milz.* Wirchows Arch. B. 217.
GEIPEL. *Ueber metastatische Geschwulstbildung in der Milz.* Wirchows. 210, 1912.
HOLLISTER. *Verhalten der Milz bei Carcinom.* Deut. Med. Woch., 1906, 1498.
GAETA. *I neoplasmi della milza,* 1923.

III.

ISTITUTO DI PATOLOGIA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. AMICO BIGNAMI

Ricerche sperimentali sugli ormoni embrionali e sui fattori dello sviluppo dei corpi lutei gravidici.

Prof. CARLO VERDOZZI e dott. STEFANO STEFANI (*).

Scarse sono le ricerche sperimentali tendenti a stabilire la influenza che gli ormoni fetali esercitano durante la gravidanza sull'organismo materno.

Starling e Lane Claypon (1) nel 1905 studiarono le modificazioni che in coniglie vergini si determinano sulla ghiandola mammaria in seguito ad inie-

---

(*) Al prof. Verdozzi deve essere attribuito l'argomento, il piano del lavoro e lo studio istologico; al dott. Stefani devono attribuirsi le ricerche sperimentali.

(1) STARLING and LANE CLAYPON. *An experim. Enquiry into the Factors which determine the growth and activity of the Mammary Glands...*, in «Proceedings of the Royal Society», LXXVII, 1905.

zioni di estratti di ovaia, utero, placenta e di *estratti fetali*, e vennero alla conclusione che l'accrescimento, durante la gravidanza, della ghiandola mammaria è dovuta a particolari sostanze (ormoni) fabbricate e messe in circolo dal feto.

Ashner e Grigoriu (1) confermarono in parte i risultati di Starling e di Lane Claypon.

C. Foà (2) nel 1918 volle controllare se le sostanze di origine fetale determinanti la ipertrofia della ghiandola mammaria avessero veramente la proprietà degli ormoni di resistere al calore e se non presentassero una specificità zoologica: a tale scopo iniettò in coniglie vergini gli estratti bolliti e non bolliti di feti di altra specie animale. Egli dimostrò che anche estratti di feti di diversa specie animale possono esercitare la loro funzione stimolatrice sull'accrescimento della ghiandola mammaria; riguardo alla resistenza al calore ottenne risultati negativi, ma egli dichiarò che «forse la ragione dell'insuccesso stava nell'aver portato gli estratti non solo all'ebollizione, ma in autoclave a 110°».

Spetta ad uno di noi (Verdozzi) di aver indirizzato in altro campo le ricerche, saggiando sperimentalmente l'influenza di estratti fetali su organi materni diversi dalla mammella.

Egli eseguì (3) una serie di esperimenti tendenti a stabilire il comportamento del corpo luteo di cavie gravide, in seguito ad una interruzione artificiale della gravidanza.

Successivamente in una seconda serie di esperienze eseguite col dott. Cavalieri (4) ricercò il comportamento del corpo luteo di cavie gravide isterectomizzate, in seguito ad iniezioni di estratti di feti, di placenta e di utero.

In questo lavoro i ricercatori si limitarono ad usare estratti di feti della stessa specie animale, senza preoccuparsi se le sostanze attive di tali estratti avessero o non le proprietà considerate comunemente come caratteristiche degli ormoni.

Nel suo primo lavoro già citato Verdozzi espose le seguenti conclusioni:

«1) Sin dall'inizio della gestazione si ha nella cavia un rapido aumento di peso dell'ovaia in parte dovuto al contemporaneo sviluppo dei c. l. in parte alla intensa iperplasia del tessuto interstiziale. Tale aumento di peso persiste per tutta la durata di essa e per circa 15 giorni dopo il parto. In genere al 20° giorno dopo questo il peso dell'ovaia è tornato alla norma.

---

(1) B. Aschner und Chr. Grigoriu. *Placenta Foetus und Keimdrüse in ihrem Wirkung auf die Milchsekretion.* Arch. für Gynäk., riportato e riassunto ampiamente in «Jahres-Bericht über die Fortschritte der Tier-Chemie», ecc., 1912.

(2) C. Foà. *Sui fattori che determinano l'accrescimento e la funzione della glandola mammaria*, in «Archivio di Fisiologia», 1908.

(3) C. Verdozzi. *Influenza della asportazione dell'utero gravido sui corpi lutei gravidici della cavia.* Arch. di Fisiologia, 1914.

(4) C. Verdozzi e R. Cavalieri. *Influenza delle iniezioni di estratti fetali, placentari, uterini sui corpi lutei gravidici di cavie isterectomizzate*, in «Arch. di Fisiologia», XVIII, 1919-920.

2) L'asportazione completa dell'utero gravido della cavia, se eseguita nel primo mese di gravidanza, determina dopo circa 27 giorni dall'operazione una caduta brusca del peso delle ovaia che torna in pochi giorni al normale. Contemporaneamente si ha una evidente regressione dei c. l. che si arrestano nel loro sviluppo e rapidamente diminuiscono di volume e si atrofizzano. Evidentemente la diminuzione del peso dell'ovaia non è in diretto rapporto con la atrofia dei corpi lutei, poichè questa precede quella di alcuni giorni.

3) L'asportazione dell'utero gravido, se eseguita nella cavia durante il 2° mese di gravidanza non determina che leggere modificazioni dell'ulteriore evoluzione dell'ovaia e dei corpi lutei.

4) Risulta perciò dimostrato che l'intenso sviluppo dei corpi lutei gravidici e la loro lunga durata nella cavia hanno il loro determinismo nello sviluppo dell'uovo e, trattandosi evidentemente di un fatto biologico fondamentale, è razionale generalizzare tale risultato alla maggior parte degli altri mammiferi e alla donna; in questa il corpo luteo gravidico non sarebbe che un corpo luteo mestruale il cui sviluppo è la conseguenza di una azione di uno stimolo estrinseco rappresentato da sostanze chemomorfotiche riassorbite dal feto attraverso la placenta. Tale azione probabilmente è limitata solo ad un primo periodo della gestazione; il c. l. in seguito segue la sua evoluzione normale indipendentemente dalla presenza dell'embrione ».

Avuta questa prova indiretta dell'influenza dell'uovo sul corpo luteo materno, Verdozzi, insieme con Cavalieri, si accinse a ottenerne una diretta, iniettando degli estratti acquosi di feto omologo in cavie gravide, nella prima metà di gravidanza dopo averle isterectomizzate, e osservando il comportamento dei corpi lutei gravidici di detti animali; e per verificare se tale comportamento fosse proprio dovuto al feto o non anche ad altri organi, iniettò pure ad altre cavie, poste nelle stesse condizioni, estratti di placenta e di utero.

Le conclusioni di questa seconda serie di esperimenti furono le seguenti:

« 1) Le iniezioni di estratti acquosi di feti di cavia eseguite per via sottocutanea, in cavie operate di isterectomia nella prima metà di gravidanza, sono capaci di impedire entro certi limiti la rapida regressione dei corpi lutei, che si osserva nelle cavie gravide in cui si esegue solamente la isterectomia.

2) Le iniezioni di estratti acquosi di placenta ed uteri di cavie, eseguite per via sottocutanea, in cavie operate di isterectomia nella prima metà di gravidanza, non sono invece capaci di impedire la rapida regressione dei corpi lutei.

Tali conclusioni, continuano gli AA. (1) citati, rappresentano una evidente diretta dimostrazione della tesi già sostenuta da uno di noi in altro lavoro, che

(1) VERDOZZI C. e R. CAVALIERI. *Influenza delle iniezioni, ecc.* Il dott. Scazzocchio nella Clinica Ostetrica di Roma ha eseguito una serie di esperimenti sullo stesso argomento e per quanto riguarda la regressione dei c. l. in seguito alla asportazione dei feti conferma nel complesso i risultati ottenuti da Verdozzi.

l'influenza che dimostra sulle ovaia e sui corpi lutei la normale persistenza del prodotto della fecondazione dell'uovo nell'organismo materno risieda almeno in gran parte in sostanze chemomorfotiche (*ormoni?*) che attraverso la placenta passino dal feto alla madre. E aggiungevano subito: « riteniamo verosimile la generalizzazione dei risultati di queste ricerche alla maggior parte dei mammiferi ed alla donna sì da ritenere che il corpo luteo gravidico della donna non sia che un c. l. mestruale la cui speciale evoluzione sia la conseguenza di stimoli estrinseci; senza potere escludere in modo assoluto l'influenza del sistema nervoso, si deve però ammettere che il maggiore sviluppo e la notevole durata del corpo luteo gravidico sia in stretto rapporto con sostanze chemomorfotiche riassorbite dal feto attraverso la placenta ».

***

Come ben si vede, pure restando stabilito il passaggio dal feto alla madre di sostanze esercitanti un'azione sul corpo luteo, si lasciava ancora insoluta la questione della loro *natura ormonica;* si fece uso semplicemente di feti e di organi della stessa specie dell'animale iniettato e operato, nè gli estratti acquosi di feto furono sottoposti ad alcuna prova che rivalesse in essi la esistenza di alcune proprietà che si ritengono caratteristiche degli ormoni.

In relazione a quanto è stato da noi esposto, abbiamo voluto riprendere detti esperimenti per apportare nuovi dati alla soluzione di dette questioni: *abbiamo scelto come caratteri peculiari di confronto degli ormoni la loro non* specificità zoologica; *la loro* resistenza relativa al calore *e la loro* dializzabilità; *e abbiamo voluto verificare se i nuovi estratti da noi adoperati, sottoposti a tutte queste prove, avessero la stessa azione sui corpi lutei di cavie isterectomizzate nella prima metà della gestazione, che quelli semplici, omologhi, non bolliti, non dializzati adoperati da Verdozzi e Cavalieri.*

RICERCHE SPERIMENTALI.

Nostra prima cura fu quella di procurarci delle cavie che si trovassero nelle condizioni richieste dall'esperimento, cioè nella prima metà della gravidanza. Per avere la maggiore sicurezza di questo non operammo quasi mai delle cavie che, alla palpazione, presentassero rigonfiamenti uterini superiori, in grandezza, ad una grossa nocciola; e quando la palpazione diede risultati dubbi scartammo quelle che dopo la laparatomia operativa, avessero dei feti superiori in lunghezza ai 2 cm. e mezzo, contentandoci tutto al più di lasciarle come controllo delle esperienze di Verdozzi per quel che riguarda il comportamento del corpo luteo in cavie isterectomizzate nella seconda metà della gravidanza (1). Fu facile sorprendere con opportuna palpazione tutte le gravi-

(1) Quattro cavie da noi operate in queste condizioni, presentanti cioè dei feti superiori in lunghezza ai 3 cm. e poi lasciate come controllo per un tempo congruo, presentarono infatti all'autopsia, macroscopicamente, dei grossi corpi lutei: ciò che conferma come nella seconda metà della gravidanza il c. l. segua la sua evoluzione indipendentemente dalla presenza del feto.

danze iniziali e operare in conformità; evitammo di sottoporre all'operazione delle cavie troppo prossime all'inizio di gravidanza, presentanti cioè un rigónfiamento uterino inferiore in grandezza a un pisello per il dubbio che non essendosi il c. l. ancora formato stabilmente, si dovesse attribuire la sua mancanza ad altre cause.

Per la tecnica operatoria dell'isterectomia seguimmo i procedimenti di Verdozzi e Cavalieri cambiando solo qualche particolare di secondaria importanza.

I feti da noi adoperati per fare gli estratti furono sempre prelevati nel Mattatoio di Roma (1). Si portavano gli uteri (di animali mattati il mattino) all'Istituto; si lavava con alcool e si cauterizzava la parte ove si doveva praticare il taglio per estrarre il feto. Estratto questo con pinze sterili, si tagliava con forbici sterili il cordone ombelicale. Si pesava il feto in un recipiente sterile (pesato e tarato in antecedenza) e passato in mortaio sterile era tagliato e triturato con sabbia silicea prima stacciata, lavata e sterilizzata fino a che si otteneva una poltiglia omogenea, a cui poi si aggiungeva della soluzione fisiologica, nelle proporzioni indicate nelle tabelle, rimescolando il tutto e ponendo in agitatore in recipienti sterili, per un tempo che variò dalle 5 alle 12 ore. Tolta la miscela dall'agitatore si faceva depositare e si decantava, filtrando su garza sterile, passando il filtrato in recipienti sterili, aggiungendo del toluolo e mantenendo il tutto in ghiacciaia. Le cavie venivano iniettate quotidianamente a partire in genere dal giorno seguente all'operazione, per un tempo più o meno lungo, non inferiore ai 25 e non superiore ai 35 giorni: l'iniezione veniva fatta sotto la cute dell'addome o all'inguine previa disinfezione della parte. La quantità iniettata corrispose a 1 cc., a 1 1/2 cc. sino a 2 cc. *pro die,* non superando mai tale quantità. Dopo il numero dei giorni stabiliti si sacrificava l'animale, si faceva una accurata necroscopia, si asportavano le ovaie, si mettevano in formalina al 10 %, poi si estraevano per esaminare con opportuno taglio l'aspetto macroscopico del c. l. e con le stesse ovaie così tagliate si facevano poi i preparati con l'abituale tecnica microscopica colorando con ematossilina-eosina.

Per bollire gli estratti adottammo i seguenti procedimenti: si versava l'estratto in matraccio che si manteneva in ebollizione per 5 a 15 minuti; poi si faceva raffreddare lentamente e si versava il liquido già bollito, liberato in parte delle sostanze coagulate, in recipienti sterili, coprendo con toluolo, e mantenendo in ghiacciaia. Dopo i primi esperimenti si preferì conservare gli estratti in fiale sterili da 1 cmc. chiuse alla fiamma.

Sono state da noi eseguite tre serie di esperienze. In una prima serie furono trattate con iniezioni giornaliere di estratti acquosi bolliti di feti bovini e suini, di pochi cm. di lunghezza, cinque cavie isterectomizzate nel primo mese di gravidanza. Per ciascuna cavia fu sempre adoperato un estratto di una sola

(1) Ringraziamo quella Direzione e il bollatore sig. Fiorucci, che ci furono larghi di concessioni.

specie animale. I risultati della prima serie di esperienze sono riassunti nella tabella *A*.

Da questa tabella risulta che i corpi lutei sia macroscopicamente che microscopicamente sono molto ben conservati, senza presentare alcun carattere spiccato di regressione; gli *estratti fetali eterologhi bolliti* ebbero dunque una azione efficacissima per la conservazione dei corpi lutei. Si può dunque affermare *che delle sostanze elaborate dal feto agiscono in senso morfogenetico (chemomorfotico) sul corpo luteo gravidico dell'ovaia materna; che dette sostanze non hanno la specificità zoologica e che in fine esse resistono al calore.* Il caso della cavia 27 a cui furono potute praticare solo 13 iniezioni, che fu sacrificata dopo 28 giorni dall'operazione e a cui si rinvenne un c. l. anch'esso grande, con elementi ben conservati, ci fa anche sospettare che non è forse necessario prolungare le iniezioni sempre fino al giorno della morte: giacchè superato il periodo critico, chiamamolo così, in cui il c. l. *ha bisogno* degli stimoli prodotti dal feto, esso può conservarsi anche senza di loro: confermandosi così per un'altra via le affermazioni di Verdozzi. È da notare in fine che in esperienze simili sugli *ormoni fetali*, questo è il *primo caso* in cui la bollitura ha dato risultati evidentemente positivi, essendosi avuti in antecedenza solo i risultati dubbi di Starling e Lane Claypon e quelli negativi del Foà.

L'azione lontano dal punto di iniezione su di un territorio specifico (corpo luteo), la non specificità zoologica, la resistenza al calore delle sostanze da noi adoperate fanno certamente rientrare le medesime nella *categoria degli ormoni* e precisamente di quelli aventi una azione morfogenetica. La loro non specificità zoologica è poi un argomento di più e non poco valido in favore dell'ipotesi avanzata da Verdozzi e cioè che i fatti osservati nel c. l. di cavia gravida, possano estendersi agli altri mammiferi.

Considerando ora le quantità in peso delle sostanze fetali usate in rapporto al solvente, riportate nelle tabelle, vediamo subito come le proporzioni siano state diverse per i vari estratti e per i vari animali, con risultati identici, cioè positivi.

Noi desiderammo ancora sperimentare se tali sostanze, oltre alla non specificità zoologica, alla resistenza al calore, avessero ancora la proprietà di *dializzare* attraverso le membrane artificiali. Gli estratti fetali da noi preparati secondo le norme precedentemente esposte vennero in qualche caso, sottoposti all'ebollizione, poi fatti dializzare. In altri casi invece, prima furono fatti dializzare e poi sottoposti ad una breve ebollizione per agevolarne la conservazione.

Come dializzatori ci servirono ottimamente i «Diffusions-Hülsen» della Casa Carl Schleicher und Schüll di Düren (Rheinland). Un certo numero di detti tubetti, da 3 a 8, si riempiva fino ad un'altezza determinata di estratto fetale e si immergeva in un barattolo di vetro sterilizzato, versandovi attorno tanta soluzione fisiologica sterile quanta ne occorreva per arrivare allo stesso livello del liquido posto nel tubetto: si copriva questo e la soluzione fisiologica con toluolo e si lasciava dializzare per un tempo variabile dalle 24 alle 48 ore.

Passato questo tempo si toglievano i tubetti dializzatori e il liquido rimasto nel barattolo si utilizzava per le iniezioni. Per assicurarci che in questo liquido non vi fossero sostanze proteiche, se ne prelevava una quantità sufficiente che veniva distribuita in provette diverse e sottoposta separatamente alle seguenti reazioni:

Prova dell'*albumina*: 1) ebollizione, 2) acido acetico e ferrocianuro potassico; prova del *biureto;* reazione *xantoproteica*. Tutte queste prove eseguite sul liquido in discorso riuscirono tutte negative, al pari dei controlli fatti con la semplice soluzione fisiologica. Per saggiare poi anche la bontà dei reattivi da noi adoperati si ripetevano le prove con una soluzione alquanto allungata di ovoalbumina. Non vi fu bisogno di verificare con la *prova del peptone* se le membrane dializzassero realmente, giacchè gli effetti positivi da noi ottenuti iniettando le cavie col liquido dializzato provarono a sufficienza la bontà del dializzatore.

Nella tabella *B* sono esposti i risultati di questa seconda serie di esperimenti.

In detta serie furono trattate con estratti bolliti e *dializzati,* di feti bovini e ovini, quattro cavie isterectomizzate nella prima metà di gravidanza. Sacrificati gli animali dopo il tempo stabilito, i corpi lutei, sia macroscopicamente che microscopicamente si presentarono ben conservati in tre su quattro delle cavie in esperimento.

Dobbiamo notare che la cavia in cui il reperto fu negativo presentò all'autopsia una diffusissima peritonite con molteplici aderenze delle anse intestinali tra loro, alla parete addominale e agli altri visceri, e, all'esame microscopico delle ovaie, segni di infiammazione cronica delle medesime.

Ci pare lecito adunque concludere che le sostanze attive contenute negli estratti di feto d'altra specie hanno anche la proprietà di essere *dializzabili,* prova anche questa in favore della loro natura *ormonica*.

I risultati da noi ottenuti con l'iniezione di estratti fetali eterologhi, sia bolliti, sia bolliti e dializzati, si possono ora con maggior ragione unire a quelli di Verdozzi e Cavalieri che usarono solo estratti omologhi non bolliti; e tutti insieme poi possono essere contrapposti ai risultati negativi dei *controlli* di Verdozzi, di Verdozzi e Cavalieri, e nostri.

Nella terza serie delle nostre esperienze noi abbiamo infatti isterectomizzate nella prima metà di gravidanza quattro cavie lasciandole successivamente senza trattamento per un tempo all'incirca corrispondente a quello delle cavie iniettate. Su tre degli animali operati si riscontrarono, trascorso il tempo stabilito, spiccati e gravi fenomeni regressivi nei corpi lutei. Nella quarta cavia il corpo luteo era in parte conservato ma il suo centro era trasformato in una massa connettivale. Tenendo presente che nelle numerose esperienze di Verdozzi e di Verdozzi e Cavalieri (semplice isterectomia) che per noi rappresentano dei controlli (Tabella *C*) furono sempre trovati gravi fenomeni regressivi a carico dei corpi lutei, dobbiamo ritenere che il reperto di una parziale conservazione del corpo luteo nelle suddette condizioni debba essere conside-

rato come eccezionale. Se si pensa che nella cavia il corpo luteo si comporta in modo del tutto diverso a seconda che l'isterectomia avvenga nella prima o nella seconda metà di gravidanza; che quindi si deve ammettere che all'incirca nella metà della gestazione avvengono variazioni dei fattori della conservazione dei corpi lutei, si comprende come possa presentarsi qualche oscillazione riguardo al tempo in cui tale variazione si determina. Inoltre devesi tener presente che, per ragioni tecniche, noi siamo stati costretti a stabilire il periodo della gravidanza delle cavie solo in base alla lunghezza dei feti.

Dalle numerose ricerche sperimentali sopraesposte sui corpi lutei risulta come veramente notevole sia l'efficacia che esercitano sostanze elaborate dal feto, sostanze la cui natura ormonica ormai non può più essere messa in dubbio.

Gli ormoni fetali dunque oltre che sulla glandola mammaria, come hanno mostrato Starling e Foà, trovano un altro campo di azione anche sul corpo luteo dell'organismo materno.

In tal modo si mostra ancora di più, sperimentalmente, quanto sia grande l'importanza dello studio delle correlazioni ormoniche tra organismo embrionale e organismo materno.

I risultati positivi da noi ottenuti poi con estratti dializzati, *privi affatto di sostanze proteiche,* e quelli negativi ottenuti da Verdozzi e Cavalieri con iniezioni di estratti placentari uterini non dializzati (riportatti da noi nella tabella *E*) provano inoltre un altro fatto: che le sostanze proteiche come non sono necessarie, così non sono sufficienti di per sè stesse a provocare i fatti constatati nel corpo luteo.

TABELLA **A.**

(*Prima serie delle nostre esperienze*)

Cavie isterectomizzate nella prima metà della gravidanza ed iniettate con estratti fetali eterologhi, bolliti (suini, bovini)

Numero di Lab.	Peso		Feti dell'animale in esperim.			Periodo post operat. giorni (1)	Iniezioni		Caratteri macroscopici del corpo luteo	Caratteri microscopici dei corpi lutei
	all'oper	alla morte	Numero	Lunghezza	Peso		Numero	Qualità dell'estratto		
10	500 gr.	510 gr.	3	1 cm.	1 gr.	27	26	Suino 1 : 2 (2)	Corpo luteo molto grosso, giallastro che occupa quasi completamente la superficie di sezione dell'ovaia; nell'altra ovaia assenza di c. l.	Presenza di un grosso corpo luteo con elementi cellulari cubici ben conservati, non vacuolizzati.
18	580 gr.	630 gr.	3	Due rigonfiamenti uterini come un grosso cece; 1 come un pisello.		29	29	Suino 1 : 3	Corpo luteo grosso, bene evidente, giallo.	Presenza di un corpo luteo grosso ben circoscritto con elementi cellulari ben conservati, con presenza di scarsa quantità di sostanze lipoidi.
17	530 gr.	565 gr.	2	23 mm.	2 gr.	30	30	Suino 1 : 3	Corpo luteo ben evidente, giallastro . .	Presenza di un grosso corpo luteo nettamente circoscritto con elementi cellulari specifici ben conservati, presenza di un altro corpo luteo nettamente circoscritto con notevole rarefazione degli elementi cellulari.
23	530 gr.	580 gr.	3	Rigonfiamento uterino come piccoli ceci.		27	27	Suino 1 : 1	Corpo luteo ben evidente giallastro. . .	Corpo luteo di media grandezza nettamente circoscritto con elementi cellulari intensamente vacuolizzati.
27	410 gr.	460 gr.	2	Rigonfiamento uterino come ceci.		28	13	Bovino 1 : 3	Corpo luteo, grosso, ben evidente, giallastro.	Presenza di un grosso corpo luteo nettamente circoscritto con elementi cellulari cubici molto ben conservati.

(1) Periodo decorrente dall'atto operativo alla morte.
(2) La prima cifra del rapporto indica la quantità in peso della poltiglia di feti, la seconda la quantità in peso del solvente (soluz. fisiol.).

TABELLA B.

(Seconda serie delle nostre esperienze)

Cavie isterectomizzate nella prima metà della gravidanza ed iniettate con estratti fetali eterologhi (bovini, ovini) bolliti e dializzati.

Numero	Peso all'oper.	Peso alla morte	Feti Numero	Feti Lunghezza	Feti Peso	Periodo post operat. giorni	Iniezioni Numero	Iniezioni Qualità	Caratteri macroscopici del corpo luteo	Caratteri microscopici dei corpi lutei
24	580 gr.	600 gr.	3	1 cm.	1 gr.	25	24	Bovino 1 : 3	Due grossi corpi lutei molto evidenti.	Due corpi lutei molto grossi, nettamente circoscritti con elementi cellulari specifici ben conservati, per nulla vacuolizzati.
34	420 gr.	430 gr.	3	3 rigonfiamenti uterini come ceci		32	31	Bovino 1 : 1	In un'ovaia un corpo luteo abbastanza evidente, giallo chiaro.	Presenza di un grosso corpo luteo nettamente circoscritto, con cellule ben conservate; assenza di fenomeni regressivi.
40	375 gr.	380 gr.	1	1 rigonfiamento uterino come un cece		28	28	Ovino 1 : 3	In un'ovaia un corpo luteo piuttosto grosso, ben evidente, giallastro.	Corpi lutei abbastanza grossi con limite netto; con cellule cubiche ben conservate. - Modico aumento del tessuto connettivale. - Leggera neoformazione vasale.
37	465 gr.	440 gr.	2	2 rigonfiamenti come ceci		27	27	Bovino 1 : 1	Piccoli corpi lutei a contorni non netti, biancastri.	Presenza di due corpi lutei con segni di regressione avanzata

TABELLA **C.**

Cavie isterectomizzate da Verdozzi e da Verdozzl e Cavalieri nella prima metà di gravidanza e lasciate come controllo.

Numero	Peso alla morte	Feti			Periodo post operat. giorni	Corpi lutei	
		Numero	Lunghezza	Peso		Grandezza	Caratteri istologici
50	480 gr.	2	2 cm.	2 ½ gr.	21	Sulla sezione dell'ovaia presenza di due puntini giallastri piccolissimi.	Corpi lutei piccolissimi, rotondi, formati da un reticolo corrispondente allo stroma connettivale e vasale, nelle cui maglie mancano le cellule parenchimali, che sono invece sostituite da piccole massoline di pigmento giallastro.
16 bis	600 gr.	4	Rigonfiamenti uterini della grossezza di una nocciola.		30	Corpi lutei puntiformi giallastri.	Corpi lutei piccolissimi, in istato di avanzata regressione, mal delimitati; cellule parenchimali scarse e nuclei debolmente colorabili con protoplasma vacuolizzato.
98	400 gr.	2	2 cm.	—	30	Assenza di corpi lutei riconoscibili macroscopicamente.	Corpi lutei piccolissimi formati da un ammasso di cellule contenenti nel loro interno blocchi di pigmento giallastro e circondati da una zona ialina colorata (nei preparati con emat-eosina) quasi uniformemente in rosa.
21 bis	670 gr.	2	2 ½ cm.	2	30	Corpi lutei piccolissimi	Corpi lutei piccolissimi in evidente stato di atrofia di grado molto meno intenso della precedente.
39 bis	540 gr.	2	2 ½ cm.	3	30	Corpi lutei piccolissimi	Corpi lutei in evidente stato di atrofia avanzata.
81	600 gr.	2	Rigonfiamento uterino della grissezza di un cece.		27	Sulla superficie di sezione non si riscontrano corpi lutei.	Corpo luteo piccolissimo atrofico, a forma irregolare: assenza di cellule parenchimali; vacuolizzato intensamente.
160	540 gr.		2 ½ cm.	3	30	Non si riscontrano corpi lutei	Corpo luteo in evidente stato di avanzata atrofia.
155	500 gr.	1	2 ½ cm.	3	24	Un corpo luteo piccolo giallastro	Corpo luteo piccolo evidentemente atrofico, mal delimitato dal tessuto circostante: assenza di cellule specifiche.

TABELLA D.

(*Terza serie delle nostre ricerche*)

Cavie isterectomizzate nel primo mese di gravidanza e rimaste come controllo.

Numero	Peso all'operaz.	Peso alla morte	Feti Numero	Feti Lunghezza	Feti Peso	Periodo post operat. giorni	Caratteri macroscopici del corpo luteo	Caratteri microscopici del corpo luteo e delle ovaie: Ovaia A.	Ovaia B.
	gr	gr.			gr.				
29	600	550	3	Rigonfiamenti uterini come grossi ceci.	—	25	Corpi lutei puntiformi.	Presenza di un corpo luteo molto piccolo, a contorni irregolari, trasformato in una massa in gran parte connettivale; residuo di un altro corpo luteo rappresentato da una massa di pigmento.	Corpo luteo molto piccolo a contorni irregolari con tutte le cellule intensamente vacuolizzate; residuo di un altro corpo luteo rappresentato da una zona irregolare di tessuto connettivo, in parte vacuolizzato e da ammassi di pigmento giallastro.
31	490	485	2	Rigonfiamenti uterini come nocciole.	—	30	Non si vedono corpi lutei.	Residuo di un corpo luteo a contorni irregolari, con alcune cellule vacuolizzate; notevole neoformazione connettivale.	Non si rinvengono residui di corpi lutei.
26	600	600	3	1 cm.	1	30	Sulla superficie di sezione non si rinvengono c. l.	Residui di corpo luteo rappresentati da ammassi di pigmento luteinico e da tessuto connettivo.	Assenza di corpi lutei.
39	465	460	3	Rigonfiamento uterini come ceci.	—	29	Su una ovaia non si constatano c. l. nell'altra c. l. di media grandezza.	Assenza di corpi lutei . .	Corpi lutei di media grandezza ben circoscritti con la parte centrale trasformata in tessuto connettivo.

TABELLA E.

Cavie isterectomizzate da Verdozzi e Cavalieri nella prima metà di gravidanza ed iniettate con estratti acquosi placentari-uterini.

Numero	Peso alla morte gr.	Feti Numero	Feti Lunghezza	Feti Peso	Periodo post operat. giorni	Caratteri macroscopici dei corpi lutei	Caratteri microscopici dei corpi lutei
118	460	3	2½	$2\,^1/_3$	21	Corpo luteo visibile abbastanza grande, giallastro.	Corpi lutei di media grandezza, ben delimitati dal tessuto circostante, ben conservati.
119	255	3	3	3½	22	Corpi lutei piccolissimi come punticini giallastri.	—
120	280	5	1	0.60	24	Corpi lutei appena visibili. .	Tre corpi lutei piccolissimi mal delimitati dal tessuto circostante, con scarsissimi elementi cellulari.
121	540	1	2½	3	—	Corpo luteo ridotto ad un punticino giallastro.	—
122	315	Rigonfiamenti uterini della grandezza di una nocciola.			30	Appena riconoscibili	Tre corpi lutei di forma irregolare intensamente vacuolizzati; assenza di cellule specifiche; proliferazione vascolare e connettivale abbondante.
123	370	2	—	0.25	30	Non si vedono corpi lutei. . .	—

Il manoscritto venne consegnato in redazione il 25 dicembre 1923.

Roma, 1925 - Tip. Cartiere Centrali. (S)

V. Ascoli, *resp*.

Anno XXXII — Roma, 1° Febbraio 1925 — Vol. XXXII-M (fasc. 2)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI
Clinico Medico di Roma

SOMMARIO

Il Policlinico *fa parte dell'Associazione internazionale della stampa, ne segue le norme. Pubblica in fine d'ogni memoria un breve* sunto *o le* conclusioni *scritte dall'autore.*

LAVORI ORIGINALI

I.

CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI PAVIA
Direttore: Prof. LUIGI ZOJA

L'epatite ipertrofica infettiva, con ittero e splenomegalia.

(Con due tavole fuori testo).

Dott. ENRICO GREPPI, assistente (1).

Fra le sindromi morbose a carico del fegato e della secrezione biliare, non son rari i casi nei quali la comparsa di una itterizia cronica, associata ad ingrossamento ed indurimento del fegato e ad un cospicuo tumore di milza, e quasi sempre accompagnata nel suo decorso da anemia e febbre fino all'esito letale, costituisce un quesito diagnostico complesso inquanto che — all'infuori della definizione puramente sintomatica della malattia — restano oscure l'etiologia e la patogenesi. Per la classificazione nosologica, quando si ponga mente ai criteri di diagnosi differenziale con forme talora simiglianti in apparenza, quali l'ittero emolitico, le spleno-epatomegalie alcooliche luetiche malariche

(1) Con il concorso dell'interno CARLO CALLERIO per la preparazione del materiale istologico.

complicate da itterizia intercorrente, ed altre contingenze più rare (vedi il lavoro del Satta (1)); si presenta un complesso sintomatico che richiama fedelmente il quadro della cosidetta cirrosi ipertrofica tipo Hanot con i suoi reperti cardinali: ittero con ingrossamento del fegato, tumore di milza, febbre, decorso cronico con fasi alterne di esacerbazione e di remissione.

Lo studio particolareggiato di questi casi aggiunge ai segni fondamentali altri reperti che concorrono a caratterizzare la malattia nei suoi tre aspetti, e cioè: 1) una sindrome epatica: fegato ingrossato in toto, duro ma relativamente liscio; ittero variabile d'intensità, quasi sempre colurico ma non acolico, epperò in rapporto con un riassorbimento parziale di bile; 2) una sindrome ematica: splenomegalia sempre di grado notevole; anemia più o meno cospicua, con segni sia di reazione emopoietica e sia di emolisi esagerata; manifestazioni di diatesi emorragica intercorrenti, spesso terminali; 3) uno stato infettivo, criptogenetico per lo più ma che giustifica il decorso irregolarmente febbrile, la leucocitosi manifesta sopratutto nello stadio iniziale, i precedenti morbosi a carico di altri apparati organici, infine il quadro isto-patologico.

Sembra dunque — a parte l'oscurità intorno all'agente etiologico e tenuto conto delle difficoltà non lievi inerenti alla diagnosi differenziale — che il giudizio sulla malattia possa esser dato senza ragioni speciali di incertezza, in base ai reperti clinici e funzionali, almeno per quanto riguarda la definizione della sindrome morbosa e la classificazione di essa in quel quadro della patologia del fegato che porta il nome di cirrosi ipertrofica tipo Hanot. Ed invece un simile giudizio è fra i più delicati problemi della pratica clinica non soltanto per il quesito diagnostico differenziale, ma anche per le divergenze che gli studiosi dell'argomento hanno manifestato intorno alla patogenesi della malattia e sopratutto intorno al quadro anatomo-patologico che dovrebbe rappresentarne la base caratteristica.

È per l'appunto il reperto anatomico quello che dà luogo a discussione e ad incertezze diagnostiche: poichè, se il giudizio clinico del processo non raramente può concordare in tutto con la sindrome di Hanot, viceversa l'esame isto-patologico assai più difficilmente mette in mostra il complesso di alterazioni nella struttura del fegato descritte dall'Hanot (2) come proprie della malattia, vale a dire: 1) l'angiocolite radicolare (fatti essudativi e produttivi a carico dei canalicoli biliari intra-interlobulari); 2) l'iperplasia parenchimale (ipertrofia e rigenerazione delle cellule epatiche); 3) la cirrosi a tipo biliare, secondaria alla angiocolite. Del resto questo stesso quadro istologico è stato sottoposto ad opra continua di revisione e di critica: negata la frequenza e l'importanza delle lesioni offerte dalle vie biliari, legata la speciale distribuzione topografica dell'iperplasia congiuntivale, si è assegnato maggior valore alla reazione del parenchima la quale assumerebbe significato di condizione *sine qua non* per la diagnosi (Kretz (3), Fabris (4)). Ma anche tale reperto in verità non è frequente: certo non lo si riscontra in molti casi clinicamente aderenti al quadro morboso in questione.

(2)

E non solo le manifestazioni del fegato, ma anche un altro fatto caratteristico per la sindrome, il tumore di milza, è stato interpretato con criteri diversi: secondario alle lesioni epatiche, epperò nulla più che un reperto accessorio clinico secondo Hanot e la sua scuola, per altri autori (Gauckler (5), Eppinger (6)) merita invece di venir riconosciuto come segno di un processo attivo di emolisi che rappresenta, a lato della malattia del fegato, un importante fattore per la patogenesi dell'ittero. Però i reperti istologici descritti non sono concordi: cosicchè la compartecipazione della milza alla malattia rappresenta un quesito tuttora aperto.

Fra tante discordanze di criteri, resta unico il concetto, sia pure generico, di natura: e cioè trattarsi di un agente infettivo, per lo più irreperibile e assai probabilmente diverso fra caso e caso, ma comunque capace di produrre lesioni diffuse e massive del fegato, l'organo che ne diviene sede elettiva ed ostinata, e di provocare l'interessamento della milza. Questo concetto, già posto nettamente dal Dupré (7) e dallo stesso Hanot (Cirrhose infectieuse), ha ricevuto illustrazione e appoggio dagli studi di Naunyn Umber e discepoli intorno all'importanza pratica dell'apporto di germi infettivi dal sangue alla bile come fattore patologico per il fegato (colangia). Ed in realtà l'impressione clinica di sindrome infettiva a precipua localizzazione epatica s'impone per la maggior parte dei casi, sulla scorta dei fatti obiettivi, del decorso e delle indagini collaterali, anche quando il reperto batteriologico resta negativo sia per il sangue che per la bile.

Appare dunque un contrasto tra le analogie di aspetto clinico e di natura, che tendono a mantenere siffatti casi nei limiti di un unico quadro morboso, ed il reperto anatomo-patologico non univoco, spesso dissimile dal tipo cui è stato dato valore caratteristico per la malattia. Ma se il criterio morfologico, che rappresenta un elemento essenziale per definire in termini esatti un processo morboso, non viene a collegare la pluralità dei casi; il criterio clinico puro tuttavia merita di non essere abbandonato, quando sembri sufficiente per giustificare il concetto di una sindrome a patogenesi ed a significato relativamente uniformi. Chè se cirrosi ipertrofica di Hanot, in senso stretto, potrà dirsi soltanto per quelle forme nelle quali è dato riscontrare il tipico reperto anatomo-patologico; tutti gli altri casi, più frequenti, resteranno raggruppati e classificati in un complesso cui potrà valere la denominazione di « itterizie da epatite ipertrofica infettiva con splenomegalia »: aperto essendo, per ogni singolo, il problema veramente primo e sostanziale, che è il riconoscimento dell'agente causale.

Se questo concetto, oltrechè opportuno, sia giustificato dai fatti obiettivi, discuterò riferendo qui di alcuni casi studiati nella Clinica Medica di Pavia durante gli ultimi tre anni: del primo descriverò anche il reperto anatomo-patologico.

CASO I. — Brignoli Guido, anni 28, nativo di Serba (Pavia), contadino. Nel gentilizio nulla di notevole. Sviluppo infantile regolare: salute ottima. A 17 anni bronchite catarrale con febbre, guarita completamente dopo un mese.

A 20 anni (1915) fu arruolato alle armi e partecipò alla campagna bellica. Nel settembre 1918, durante il servizio militare sul Piave, fece la sua prima importante malattia: un processo febbrile ad accessi intermittenti, diagnosticato come malaria terzana e risoltosi dopo circa un mese e mezzo non senza lasciare un grado marcato di indebolimento generale. Poco dopo (gennaio 1919) ammalò di pleurite essudativa destra: ricoverato all'Ospedale militare di Alessandria, gli fu praticata la toracentesi con emissione di circa un litro di liquido sierofibrinoso. Spentasi la forma acuta, ne residuò tuttavia notevole scadimento dello stato corporeo e delle forze: da allora il Brignoli lasciò il servizio militare, usufruendo di successivi periodi di licenza di convalescenza i quali però non valsero a restituire le condizioni di salute. Nel luglio 1922, sottoposto a visita collegiale presso l'Ospedale militare di Genova, fu inviato definitivamente in congedo con il giudizio medico di « estesi ispessimenti pleurici basali bilaterali di natura sospetta tubercolare, ipertrofia epatica e splenica da pregressa malaria, itterizia ». Doveva trattarsi, allora, di una tinta itterica assai lieve, forse nelle sole sclere, perchè il malato non vi aveva posto attenzione; però all'incirca nello stesso tempo cominciarono a manifestarsi disturbi a carico dell'apparato gastro-intestinale: digestione lenta e faticosa, alvo irregolare per alternative di diarrea e stitichezza. Infine nell'ottobre 1922 comparve un'itterizia marcata, solo nei primi giorni associata a prurito cutaneo: urine scure, feci alquanto scolorate ma non cretacee. Da quell'epoca l'ittero permase sempre più intenso, e con esso andò peggiorando lo stato fisico del paziente, già compromesso dalla pregressa pleurite. Non pare siasi avuta febbre all'inizio del processo, nè insorsero mai dolori all'addome. Ma nel gennaio 1923 comparve un movimento febbrile accompagnato a tumefazione dell'addome: dopo qualche giorno il malato entra in Clinica (31-1-1923).

Quivi, ad un primo esame, si presentava un individuo assai deperito, con cute di colorito itterico marcato, a fondo bruno-pallido, senza fatti emorragici; adipe scarso, micropoliadenia; temperatura 39° al momento dell'ingresso; polso poco frequente (82) molle, ampio: Prmx. R. R. 105; respiro calmo. Integri i nervi cranici, normali le mucose faringee. Torace cilindrico, simmetrico: apici normali ed eguali per ampiezza e sonorità, suono chiaro anche nelle zone centrali: a livello delle basi, più spiccata a destra, ipofonesi netta con indebolimento del fremito vocale tattile e abolizione della mobilità inspiratoria: respiro un po' aspro e puro nelle regioni superiori, alle basi alcuni rantoli a piccole e medie bolle. Cuore: ictus nel quarto spazio, lieve aumento del diametro trasverso; toni chiari e puri. L'addome appariva svasato e prominente, indolente alla palpazione, con segni di modico versamento libero nel cavo peritoneale. Fegato molto ingrossato, a superficie liscia, indolente: margine inferiore duro e sottile, sporgente tre dita al di sotto dell'arco costale presso l'emiclaveare; il lobo sinistro esteso pure in basso ed in fuori verso l'area di Traube, fino a contatto con l'area della milza. Questa anche ingrossata, col polo inferiore debordante tre dita dall'arco: dura, liscia e indolente, mobile col respiro.

Nel sangue i segni di una discreta anemia a tipo semplice: Hb. 70, globuli rossi 3,800,000, Val. glob. 0.92; leucocitosi (17,000) con percentuale non alterata fra le diverse forme di globuli e lieve sudanofilia. Presente la reazione granulo-filamentosa; da notare il fenomeno dell'autoagglutinazione delle emazie, che rese necessario il conteggio a caldo. La resistenza globulare era nei limiti normali: E. in. 0.46 - E. tot. 0.30. Nel siero reazione diazoica del pigmento biliare (metodo Van d. Bergh) intensa, a tipo bifasico cioè immediata ma con ulteriore netta accentuazione. Wassermann negativa; nessun risultato dall'emocultura; negativa la ricerca dei Plasmodi.

Nelle orine forte quantità di pigmento e di sali biliari: nessun altro reperto patologico. Nelle feci, d'aspetto schiarito, si trova il bilinogeno in proporzione ridotta circa alla metà del normale (limite di visibilità per la stria spettroscopica 1/40 (1). La bile, ottenuta mediante il sondaggio duodenale, di

(1) Sull'estratto cloroformico al terzo (Metodo Riva-Zoja).

color giallo netto, coltivata batteriologicamente diede sviluppo a rare colonie di bacillus coli, e ad altre più numerose di uno streptococco che in terreno con sangue si comportava come il tipo viridans. Il liquido peritoneale, estratto con puntura esplorativa, appariva limpido ,di color giallo; prova del Rivalta negativa, albumina 20 per mille; nel sedimento alcuni globuli bianchi, numerose cellule endoteliali. Cutireazione negativa al braccio e all'addome.

Questo il quadro morboso al momento dell'ingresso in Clinica. Nei giorni seguenti il versamento addominale andò aumentando, e si iniziò un movimento diarroico con tenesmo: nelle feci presenza di sangue e di molti leucociti. Intanto era scomparsa la febbre. Da allora la malattia procedette senza grandi mutamenti; l'itterizia perdurò pur con variazioni di grado: verso la fine di febbraio era diminuita d'intensità, e con essa anche la bilirubinuria. Il volume del fegato appariva ridotto di oltre un dito lungo tutto il margine inferiore: stazionaria l'ascite, dopo l'aumento presentato nei primi giorni e che aveva portato la linea di ipofonesi a sei centimetri al di sotto dell'ombelico. Tuttavia la prostrazione delle forze ed il deperimento generale, perdurando anche i fatti intestinali, s'aggravano di continuo. Il primo marzo, senza causa apparente, insorge un forte accesso di febbre associato a dolenzia all'ipocondrio destro, risoltosi il giorno dopo. Il 12 marzo nuovi dolori addominali, più spiccati all'ipocondrio destro, con ipotonia arteriosa (Prmx. 85) bradicardia; orine molto cariche di pigmenti biliari, feci diarroiche verdastre: nella serata avviene la morte, preceduta da coma.

Le esigenze della diagnosi differenziale — data la complessità del caso — porterebbero ad una lunga discussione, che verrebbe in gran parte superata dal reperto post-mortem. Epperò mi limito ad accennare che la diagnosi clinica fu di « epatite cronica itterogena con splenomegalia, di natura infettiva: ascite secondaria; esiti di pleurite bilaterale »; e preferisco senz'altro descrivere il quadro anatomo-patologico.

All'*autopsia*: colorito itterico diffuso a tutti i tessuti, non di alto grado. Nel sistema nervoso centrale qualche emorragia puntiforme sulle meningi, cervello congesto ed un poco edematoso. Nel torace: cuore lievemente dilatato a carico del ventr. destro, miocardio flaccido, valvole integre. Aderenze multiple nella pleura di sinistra, sinfisi quasi completa a destra lungo il seno costo-diaframmatico. Stasi diffusa ed edema nei polmoni: tubercolo obsoleto all'apice di destra; diaframma spinto in alto. Nell'addome abbondante liquido giallo limpido: sierosa leggermente opaca, con piccole emorragie, senza noduli. Nello stomaco ed intestino tenue, mucosa congesta; nel crasso la porzione sigmo-rettale presenta un processo infiammatorio-necrotico diffuso, con ulcerazioni multiple irregolari. Fegato grosso (gr. 2770); periepatite con aderenze agli organi vicini: superficie esterna e di taglio liscia; consistenza aumentata di tutto l'organo, non stridente al taglio; il parenchima ha un colorito uniforme giallo verdastro, con vene congeste: poco evidente la lobulazione. Cistifellea non infiammata, contenente bile di color giallo: vie biliari perfettamente pervie. Milza ingrossata (gr. 500) con capsula ispessita e aderente alla parete dell'addome: consistenza molle, spappolabile: la superficie di taglio — di color rosso scuro — dà esito a poco sangue, non evidenti i follicoli. Reni di volume normale, un po' duri e con capsula aderente: lieve riduzione della sostanza corticale. Capsule surrenali normali. Pancreas alterato per fatti putrefattivi.

L'*esame istologico* ha posto in evidenza in tutti gli organi principali fatti congestizi e degenerativi privi di significato speciale. Nell'intestino crasso (sigma e retto) si osserva un'intensa e diffusa infiltrazione leucocitaria, che invade in totalità la mucosa e si estende nella sottomucosa; l'epitelio superficiale è in gran parte distrutto dalla necrosi, la quale si approfondisce fino alla sottomucosa in corrispondenza dei punti ulcerati: resta lo strato epiteliale del fondo delle glandole, con cellule in parte degenerate ed inframmezzate a globuli rossi e bianchi. Emorragie multiple a livello delle ulcerazioni. La ricerca dell'Amoeba patogena, sia fra l'epitelio ghiandolare e sia nel contorno delle zone ulcerate, riesce infruttuosa. In conclusione un processo infiltrativo-necrotico della parete intestinale, senza caratteri di specificità.

Ma i reperti istologici più notevoli ,quelli che rappresentano la base anatomica della sindrome, sono stati riscontrati nella milza e nel fegato: lo studio di questi organi è stato compiuto su numerose sezioni prese da punti diversi, e trattate con i metodi di colorazione più opportuni.

Nella milza l'esame istologico (vedi tav. I) conferma anzitutto l'impressione macroscopica. Si nota infatti un modico aumento di spessore della capsula periferica dell'organo, nella quale appariscono piccole emorragie; invece il connettivo di sostegno è scarso, in proporzione alla massa del tessuto, e senza fatti di iperplasia: in esso si vedono i rami arteriosi con pareti normali, nelle vene stasi sanguigna di lieve grado. Poco numerosi e piccoli i follicoli: in alcune sezioni, ampi tratti di tessuto non ne rivelano alcuno; i centri germinativi non sono affatto evidenti, il reticolo linfoide non è ispessito: in qualcuno la parete dell'arteriola appare un poco ingrossata e d'aspetto ialino.

L'iperplasia della polpa costituisce il reperto dominante, e ad essa unicamente si deve la tumefazione dell'organo. L'aspetto della polpa, uniforme in tutti i punti, è quello di un tessuto ricchissimo di cellule disposte in modo compatto: non si riesce a riconoscere i seni venosi nè i capillari, nè si rinviene alcun segno di fibroadenia (ispessimento del reticolo), ma tutta la polpa sembra costituita dai soli cordoni cellulari. Quivi si osserva — ed è il fatto più caratteristico — che gli elementi proprii del tessuto sono frammischiati ad un gran numero di globuli rossi isolati e a gruppi, che appariscono nei più vari gradi di colorazione e di forma e che insemenzano — per così dire — il tessuto in ogni distretto. Oltre ai globuli, si vede una notevole quantità di pigmento, sparso in granuli od ammucchiato in masse: anch'esso offre tinte diverse e con la reazione istochimica specifica si distingue la parte che dimostra presenza di ferro libero da quella che ancora mantiene le proprietà del pigmento ematico. Il ferro libero è assai abbondante, rivelandosi sia diffuso per il parenchima e sia accumulato intorno ai rami arteriosi. Globuli e pigmento in parte sono liberi, in intimo rapporto con gli elementi dei cordoni ma a sede extracellulare; in buona parte sono invece compresi nel corpo delle cellule a tipo di macrofagi (cellule globulifere e pigmentifere). In alcuni punti — presso qualche arteria follicolare — i globuli rossi appariscono a mucchi, a guisa di piccole emorragie.

Fra le cellule della polpa, esistono molti elementi eosinofili: mancano focolai di necrosi.

Nel fegato l'esame istologico (vedi tav. II) rivela un complesso di gravi alterazioni le quali, uniformemente diffuse per tutto l'organo, riguardano sia il tessuto interstiziale e sia il parenchima ghiandolare. Si nota infatti un'iperplasia connettivale assai marcata in corrispondenza degli spazi triangolari, che s'irradia nel parenchima con fasci di grossezza diversa: è un tessuto costituito da fibre sottili, assai ricco di elementi, con capillari iperemici e con numerosi focolai parvicellulari. In questo connettivo sono compresi i vasi sanguigni interlobulari, arterie e vene, senza segni particolari di perivasculite: invece contrasta nettamente l'aspetto dei condotti biliari, i quali appariscono in molti punti avvolti da un anello fibroso poverissimo di cellule, che li isola dal resto del tessuto e sembra restringerne il lume strozzando l'epitelio di rivestimento. I fasci connettivali si diffondono nel tessuto ghiandolare in direzione radiata, disponendosi in modo da separare porzioni del parenchima: ne deriva, evidente in alcune zone, una distribuzione anulare. Ma l'iperplasia connettivale si insinua più profondamente nel tessuto ghiandolare, frammischiandosi alle trabecole epatiche e dissociandone gli elementi tra i quali s'infiltrano anche numerosi globuli bianchi. Questo processo diffuso d'infiltrazione peri-intralobulare è tale da sconvolgere in misura notevole la struttura del parenchima specialmente alla periferia delle porzioni comprese tra il connettivo: quivi si vedono cellule epiteliali isolate ed a gruppi, alcune di forma normale altre appiattite e disposte a cordoni simulanti talora i dotticini biliari (pseudo-canalicoli); verso l'interno la dissociazione si fa progressivamente minore, le trabecole di cellule epiteliali appariscono più complete e fitte ed infine restano zone di parenchima compatto. Tuttavia anche nelle porzioni meno alterate di tessuto ghiandolare è difficile riconoscere la struttura globulare tipica, sopratutto per l'assenza del normale rapporto fra i cordoni cellulari e la vena centrale del lobulo — della quale non si riesce a distinguere se non pochi esemplari.

Lo stato degli elementi parenchimali offre alterazioni di grado differente a seconda delle zone: nei punti più colpiti dal processo d'infiltrazione e d'iperplasia parenchimale, molte cellule epatiche, oltre che dissociate fra loro, presentano fatti degenerativi e necrotici intensi: nei capillari sanguigni, numerosi leucociti e globuli rossi, molto abbondanti anche gli elementi endoteliali; qua e là residui di bile, in alcuni punti piccole emorragie. Nelle zone meno alterate si notano tuttavia processi regressivi a carico dell'epitelio (rigonfiamento torbido, vacuolizzazione, modica degenerazione grassa) mentre non sono manifesti segni di reazione attiva (cariocinesi, ipertrofia parenchimale). Quivi pure il tessuto appare assai ricco di globuli rossi accumulati nei capillari ed in rapporto con le cellule endoteliali, con forma e tinta diverse: oltre alle emazie si nota anche buona quantità di pigmento sanguigno. Globuli e pigmento — così come si è detto per la milza — in parte non piccola sono contenuti in cellule a tipo di macrofagi, che per i loro rapporti topografici con l'epitelio

ghiandolare e con il lume dei vasi corrispondono alle cellule del Kupffer. La reazione microchimica del ferro riesce evidente anche nel tessuto epatico, sia per il pigmento endocellulare che per quello libero. Nelle cellule epiteliali si vede qualche traccia di pigmento biliare, ma più spesso si riscontra un pigmento brunastro che non rivela ferro.

Per riassumere brevemente il quadro clinico e anatomo-patologico, si trattava di individuo nel quale, su precedenti anamnestici di malaria e di pleurite tubercolare, era insorto un processo cronico di itterizia epato-splenomegalica iniziatosi con disturbi all'apparato digerente, seguito da ascite e da diarrea, con attacchi febbrili che ne aggravarono il quadro morboso fino al decesso caratterizzato da segni di insufficienza epatica. Le ricerche cliniche dimostravano essere l'ittero in rapporto con un riassorbimento parziale di bile al livello del fegato; e mettevano in evidenza un'anemia semplice a tipo emolitico. Dai reperti anatomo-patologici risultava una procto-colite necrotica e ulcerosa; nella milza un processo d'iperplasia della polpa con segni di esagerata distruzione dei globuli rossi; il fegato profondamente alterato da un processo infiammatorio peri-intralobulare, manifestantesi con fatti infiltrativo-iperplastici del tessuto interstiziale e degenerativi a carico del parenchima.

Nel discutere la forma morbosa, conviene senz'altro valersi del quadro anatomico per interpretare la natura e la patogenesi del processo: e così è possibile ridurre in giusti limiti l'importanza che i precedenti anamnestici più notevoli, malaria e tubercolosi, sembrerebbero meritare come fattori determinanti della malattia.

Già il quadro clinico di per sè non s'adattava ad alcuna delle sindromi riferibili a questi particolari motivi etiologici (1): l'ittero non era conciliabile con il concetto di una periviscerite tubercolare o di una epatomegalia malarica, se non ammettendo un processo complicante a carico del parenchima; nè il decorso — con le due crisi febbrili a manifestazioni epatiche, intervallate da un periodo di apiressia costante — appariva tale da favorire queste ipotesi diagnostiche. Ma l'esame istologico degli organi interessati dimostra chiaramente l'assenza di qualunque reperto specifico nell'uno come nell'altro senso; cosicchè alle malattie pregresse non può assegnarsi, nel caso nostro, valore superiore a quello di fattori debilitanti capaci di accentuare la suscettibilità dell'individuo — ed in particolare dell'organo più colpito, il fegato — di fronte ad altre cause morbose.

Certamente il grave processo di pleurite tubercolare destra, con esito in sinfisi, può aver nociuto in misura non lieve alla stato anatomico e funzionale del fegato, sia per disturbo della circolazione intima dell'organo e sia come elemento coadiuvante, se non provocante, l'iperplasia connettivale periepatica. Minore influenza può attribuirsi invece alla malaria, che compare nell'anamnesi dell'individuo in forma di un'unica e breve serie di attacchi feb-

(1) Circa i rapporti fra le epatiti sclerose e le infezioni tubercolare e malarica rimando al lavoro del BASILE (8).

brili, intervenuta quattro anni prima l'inizio dell'ittero e spentasi senza alcun seguito morboso: non più che di un fattore solito a lasciare come reliquato un'ingrossamento della milza, con un aspetto istologico tuttavia ben differente da quello qui riscontrato, ed a favorire lo sviluppo del tessuto interstiziale del fegato. Ma — ripeto — il reperto anatomo-patologico descritto aggiungendosi all'impressione clinica obbliga ad ammettere, all'infuori ed al di sopra di queste tare pregresse, l'intervento diretto e predominante di altri fattori etiologici capaci di dar luogo alla complessa malattia.

È evidente che la sede principale — se non primitiva — del processo morboso è il fegato, data l'entità delle alterazioni funzionali e anatomiche presentate dall'organo: nel quadro clinico ha predominato l'ittero, seguito tosto dall'ascite e terminato con sintomatologia di coma epatico; l'istologia rivela un processo infiltrativo e distruttivo che ha invaso tutta la glandola, ingrossandone il volume e alterando profondamente la normale struttura del tessuto e le condizioni sia delle vie biliari sia del circolo sanguigno nei loro rapporti intimi con il parenchima: uno stato di *epatite* nel senso legittimo della parola, quando cioè s'intenda una lesione generalizzata dell'organo con caratteri infiammatori i quali, per l'entità dei fatti essudativi oltre che dei fatti a tipo iperplastico e degenerativo, dimostrano chiaramente la natura infettiva del processo.

Ora, epatite ipertrofica di natura infettiva rappresenta, quando si associ ad ittero e splenomegalia, la base anatomica del morbo di Hanot; ma nel caso in esame, discordano da questa sindrome sia l'insorgenza dell'ascite ed il rapido decorso della malattia, e sia il reperto istologico in cui mancano i segni dell'ipertrofia parenchimale mentre invece predominano i segni di lesioni regressive. Non si può quindi parlare di cirrosi tipo Hanot nella sua forma pura e tipica: e tuttavia l'interpretazione della malattia, quanto a patogenesi, sostanzialmente non diversifica dal quadro classico.

In realtà la cirrosi ipertrofica di Hanot, come è stata circoscritta nei suoi caratteri istologici dall'Autore a conclusione di una lunga serie di ricerche, e come in epoca recente hanno riconfermato il Kretz (3) ed il Fabbris (4) insistendo particolarmente sul processo d'ipertrofia parenchimale, si deve considerare un'eventualità morbosa assai rara.

Quasi tutti gli autori tedeschi, ultimo l'Eppinger sulla scorta di una ricca casistica personale, mentre da una parte insistono nel negare valore differenziale al classico schematismo topografico delle cirrosi secondo Charcot, d'altra parte non accennano a questo speciale reperto che starebbe ad indicare un'attività progressiva da parte della cellula epatica. Fra gli italiani, il Satta (1) recentemente porta il contributo di un caso studiato per biopsia; ma patologi di antica esperienza quali Foà e Bonome dichiararono in una pubblica discussione sull'argomento (Congresso di Patologia di Padova 1922) di non aver mai riscontrato un quadro anatomico siffatto, ed analogo giudizio ricordo aver sentito dal Banti in una sua lezione (Firenze 1920). Invece — come ho già detto — nella pratica non raramente si offrono sindromi cliniche consimili,

il cui fondamento anatomo-patologico è rappresentato da un processo di epatite infettiva che s'avvicina — senza corrispondere del tutto — al complesso di fatti proprio della cirrosi tipo Hanot.

Il caso qui studiato è un chiaro esempio di siffatta eventualità. Giova notare come in esso, accanto ai vari elementi discordi, apparisca tuttavia un reperto che è stato considerato tra i fatti più caratteristici per la forma di Hanot, ed è la presenza degli anelli connettivali circondanti i dotti biliari interlobulari, veri manicotti fibrosi cui le scuole di Hanot e di Gilbert hanno attribuito speciale valore come espressione del processo di periangiocolite (Lereboullet (9)). Altri autori (Brault e Legry (10)) negano non solo il significato, ma la realtà stessa del fatto, insistendo sul carattere uniforme che presenta l'iperplasia connettivale intorno ad ogni elemento strutturale del tessuto epatico, senza differenza di sviluppo e d'aspetto fra lo stato dei rami sanguigni e quello dei rami biliari; ma veramente nel nostro caso il reperto corrisponde in modo preciso alla descrizione classica.

Esistono dunque differenze e analogie istologiche; è probabile che questo fenomeno si ripeta spesso, e ciò non deve apparir strano dato che per epatite infettiva non è possibile designare un quadro morfologico a caratteri netti, ma solo un complesso di manifestazioni d'ordine infiltrativo iperplastico e distruttivo, il quale può variare volta a volta per natura tipo ed intensità. Pluralità di agenti causali, polimorfismo del quadro anatomo-patologico; è naturale che estesi così i limiti della forma morbosa, anche la fisionomia clinica possa presentare variazioni di aspetto e di decorso, pur conservando i segni fondamentali della sindrome obiettiva imperniati sulla triade: ittero cronico, epatosplenomegalia. Senza dubbio, in seguito a questo criterio il quadro morboso perde il confine preciso assegnatogli dallo schema classico: ma offre il vantaggio di aderire meglio alla realtà dei fatti, accogliendo in sè forme non altrimenti classificabili, secondo un unico concetto patogenetico di cui più oltre sarà fatta questione.

Nel nostro caso, riconosciuto il processo di epatite e posti in seconda linea i precedenti morbosi, dobbiamo ora tentar di interpretare le particolari manifestazioni cliniche e di spingere più oltre l'indagine etiologica.

L'ascite rappresenta un elemento differenziale classico per la diagnosi delle affezioni epatiche a tipo cirrogeno; però non ha valore assoluto, ed anzi si può dire che pur nelle sindromi di epatite ipertrofica si manifesta con frequenza superiore a quanto si è soliti ammettere. Lo stesso Hanot, nel definire il quadro clinico della cirrosi ipertrofica, fra i segni caratteristici poneva «Absence d'ascite, ou faible importance de ce phenomêne lorsqu'il se produit »; ma non di rado il versamento addominale si fa notevole, pur senza togliere all'ittero il suo primato come esponente della malattia epatica, ed il fenomeno ha colpito gli osservatori tanto da far giudicare utile la creazione di un tipo morboso a sè — la « cirrosi mista » — per comprendere in esso i casi a sindrome intermedia tra il quadro della cirrosi ipertrofica itterogena e quello della cirrosi atrofica ascitogena (Dieulafoy (11)). Così l'Eppinger (6), nella sua rac-

colta di casi di cirrosi a tipo ipertrofico, riferisce la comparsa non rara dell'ascite; N. Fiessinger e Brodin (12) in epoca affatto recente sottopongono l'argomento a studio particolare, sulla scorta di numerosi casi in cui l'ascite si è costituita come complicazione di una epatite itterogena, esprimendo il giudizio che essa stia a rappresentare l'aggravarsi — per una causa lesiva nuova o riattivata — del processo morboso a carico del fegato, con conseguente perturbamento dei rapporti fra parenchima e vasi nell'intimità del tessuto.

Altre ricerche, in campo sperimentale, hanno dimostrato la non rara comparsa di improvvisi trasudamenti nell'addome per puro effetto di una azione lésiva a carico del parenchima epatico (Perroncito (13), Roger (14)), secondo una patogenesi che sembra allontanarsi alquanto dal semplice meccanismo dell'ostacolo circolatorio per l'intervento di fattori d'ordine biologico più complesso (azione idropigena dei prodotti della citolisi epatica, perturbamento fisico-chimico dell'endotelio della sierosa). Comunque sia, se pure il meccanismo è diversamente interpretato, resta tuttavia affermato il concetto di un'ascite riportabile ad un processo acuto degenerativo a carico del fegato.

Del resto la convergenza clinica delle due forme opposte di epatite cronica — ipertrofica ed atrofica — in quadri misti trova riscontro nei fatti posti in luce dall'opera di revisione intorno alla base anatomo-patologica che dovrebbe nettamente contrassegnare queste malattie del fegato. Come ho già accennato, quasi tutti gli autori recenti (Eppinger (6), Lepehne (15), Fiessinger e Wolff (16), Brugsch (17), Brault e Legry (10)) concordano nel negare l'esistenza di quella speciale topografia del tessuto connettivale neoformato che lo schema classico aveva dato per caratteristica differenziale ai due tipi di epatite: e cioè cirrosi insulare, biliare, nella forma ipertrofica; cirrosi anulare, venosa, nella forma atrofica.

Sulla base delle ricerche, importanti ed originali, del Kretz (3), oggi si ammette che la neoformazione del tessuto interstiziale non segua un orientamento sostanzialmente diverso fra l'uno e l'altro processo epatico: la diversità dell'aspetto anatomico offerto dal fegato sarebbe da riferirsi alla tendenza che il processo assume per il prevalere dei fatti iperplastico-infiltrativi nell'una forma (epatite ipertrofica) e della retrazione sclerotica nell'altra (epatite atrofica); mentre l'alterazione parenchimale, considerata come primitiva e rappresentata dalla degenerazione del tessuto ghiandolare con successivo processo di rigenerazione a struttura atipica rispetto al lobulo normale («Umbau»), costituirebbe il fattore più importante nel determinare il tipo del disturbo funzionale del fegato. Dato questo concetto, che viene a togliere ogni profonda barriera morfologica fra i due quadri morbosi, non può sorprendere la frequenza di forme a sintomatologia mista, sopratutto il facile insorgere dell'ascite nel progresso della malattia anche per il tipo ipertrofico, in rapporto con un'eventuale tendenza sclerogena del connettivo o con l'aggravarsi della lesione parenchimale.

Nel caso qui descritto, l'ascite appare suscettibile di un'interpretazione siffatta: escluso l'intervento di un momento infiammatorio, in modo speciale

di una complicazione tubercolare, sia per i caratteri del liquido e sia per i reperti anatomo-patologici, risulta manifesto il rapporto del versamento addominale con il processo intraepatico. Interessa ricordare che l'insorgenza dell'ascite pare abbia coinciso con il primo attacco febbrile che determinò l'aggravamento di tutta la sindrome morbosa: costituitosi rapidamente, il versamento rimase poi stazionario fino all'esito. Probabilmente a quell'episodio ha corrisposto una poussée nel processo degenerativo e infiltrativo a carico del fegato, con conseguente ripercussione sul circolo sanguigno: certo l'alterazione del parenchima epatico, quale appare istologicamente, è di una gravità notevole, ed in essa trova ragione la comparsa dell'ascite.

Questo stesso argomento permette anche di interpretare il rapido decorso della malattia: la morte è avvenuta dopo circa 8 mesi dal primo apparire dell'ittero. In generale i processi di epatite ipertrofica infettiva hanno una durata maggiore: due e più anni, pure con esito quasi sempre infausto. Nel soggetto studiato si deve considerare la debilitazione dell'organismo determinata dalle tare pregresse, soprattutto dalla tubercolosi, ed inoltre il grave disturbo intestinale che ha segnato il periodo terminale della malattia; ma il reperto istologico del fegato dimostra a carico dell'organo un processo così profondamente lesivo, da far ritenere più che tutto in rapporto con esso la morte: e questa infatti ha avuto luogo con i sintomi del coma epatico, dopo una nuova poussée febbrile che probabilmente ha dato l'ultimo colpo alle condizioni strutturali e funzionali della glandola.

Vero è che la gravità di una malattia non è in rapporto semplice con la gravità del processo anatomico: un concetto sicuro può aversi soltanto dalla conoscenza del terreno organico e dell'agente etiologico. Ma purtroppo in questi processi di epatite infettiva la ricerca del germe causale — per ragioni su cui ritornerò più oltre — fallisce assai spesso, privandoci così dell'elemento obiettivo che solo permetterebbe un'esatta definizione della malattia.

Nel nostro caso, come ho già riferito, furono compiute a tale scopo alcune indagini cliniche e istologiche. Fra le prime, merita cenno il risultato della cultura di succo duodenale, che diede sviluppo ad uno streptococco a tipo viridans: è un reperto non banale, come dimostrano le ricerche eseguite recentemente in vari luoghi, ed anche nella Clinica di Pavia, intorno alla fluora duodenale in condizioni normali e patologiche. La presenza nella bile di un germe squisitamente patogeno non può non colpire l'attenzione per l'eventuale rapporto con il processo infettivo a carico del fegato: però mancano altre prove dimostrative per una simile relazione, tali da conferire con sicurezza al germe riscontrato il valore di un agente etiologico. In ogni modo una possibilità in questo senso non è da escludere. In quanto alla ricerche istologiche, nel tessuto epatico non fu dato di rintracciare alcun germe infettivo, compresa fra questi la spirocheta di Hinada; ma uno studio particolare è stato dedicato al processo colitico.

Già nel quadro clinico il disturbo intestinale aveva rappresentato un quesito diagnostico difficile. Dopo i primi fatti a carico dell'apparato digerente,

manifestatisi all'inizio dell'ittero, durante la degenza in clinica comparvero le scariche diarroiche con pus e sangue, che durarono per oltre un mese fino all'esito e — riuscite negative le ricerche sulle feci — non sembrarono interpretabili se non come una complicanza terminale di natura ignota. Il reperto anatomopatologico, posta in evidenza la gravità dell'affezione intestinale, sollevò di nuovo il quesito della etiologia di questa forma morbosa e di un eventuale rapporto fra essa e la malattia epatica: si trattava, come ho già detto, di un processo di proctocolite necrotico-ulcerosa, che per il suo aspetto vermente dissenterico non poteva passare per un fatto banale. Per la mancanza di disturbi precedenti a tipo acuto, per la localizzzione limitata all'ultimo tratto del crasso, per il quadro istologico (infiltrazione purulenta con scarso essudato fibrinoso, ulcere approfondite fino alla sottomucosa) appariva improbabile il sospetto di natura bacillare; invece non era assurda l'ipotesi di una forma amebica, dato che le ricerche numerose del periodo postbellico hanno messo in luce la diffusione notevole dell'Amebiasi anche nel nostro paese e con aspetti clinici variati, soprattutto a decorso cronico e spesso subdolo (Izar (27), Greppi (28)).

Anche circa i rapporti tra il processo del crasso e quello del fegato, la caratteristica tendenza epatotropa della amoeba dissenteriae invitava a tener conto di questo fattore etiologico per l'interpretazione del caso. Vero è che, all'infuori del grande ascesso epatico, le nozioni classiche non comprendono altri quadri morbosi provocati dal germe a carico del fegato; ma la revisione di tutto il capitolo della patologia amebica, opera degli studi recenti, rendeva a priori prudente non escludere qualche influenza da parte della presunta infezione. Un notevole appoggio a tale concetto è derivato, poco tempo dopo il nostro reperto, dal contributo casistico riferito dal Galmozzi (26) di Brescia, il quale descrive un caso di « epatite con splenomegalia da amebiasi dissenterica »: un reduce di guerra, che presentava la sindrome clinica di un ittero epato-splenomegalico con precedenti di colite; a scopo diagnostico si fece un tentativo di cura emetinica, la quale provocò la comparsa dell'ameba nelle feci e tosto una rapida risoluzione dell'intero quadro morboso.

Nel caso in istudio, emesso post-mortem il sospetto di natura amebica, ne fu cercata la prova nell'esame microscopico di alcuni tratti di parete intestinale, ma il risultato è rimasto negativo circa la presenza di amebe. Così l'ipotesi etiologica non ha trovato alcuna base obiettiva; ma pur tuttavia — anche all'infuori di questo speciale parassita — è difficile togliere l'impressione che, fra le possibili vie d'apporto al fegato dell'agente lesivo (unico o non), l'apparato gastro-enterico non ne rappresenti una delle più importanti se non la principale: incerto restando il significato della presenza nel succo duodenale di un germe patogeno, il cui rapporto colla malattia epatica non si può nè escludere nè riconoscere con sicurezza.

In conclusione delle varie ricerche intorno all'etiologia della sindrome morbosa, si può dire che lo studio clinico e anatomo-patologico dimostra la natura infettiva del processo, ma non permette di precisarne l'agente.

Resta ora da illustrare le manifestazioni patologiche a carico della milza e della crasi sanguigna.

Il reperto istologico della milza, muto anch'esso quanto a etiologia, pone però in chiara evidenza il significato della splenomegalia ed i suoi rapporti con il quadro generale della malattia. Tumore di milza, abbondanza di globuli e di pigmento sanguigno nel tessuto con segni di spiccata attività macrofagica rappresentano fatti comuni nella patologia dell'organo, quali si manifestano nella maggior parte degli stati infettivi acuti; ma nel nostro caso il grado d'ingrossamento dell'organo, il processo d'iperplasia della polpa, l'imponenza dei segni di distruzione e di metamorfosi per parte degli elementi sanguigni costituiscono un processo che esce dai limiti di un semplice reperto accessorio per assumere il valore di una sindrome splenica particolare. Per la diagnosi istologica ricordo nuovamente, perchè ha grande importanza, la scarsità notevole di vasi e di irrorazione sanguigna in essi, contrastante con la ricchezza della polpa in globuli e pigmenti: quadro tutt'affatto diverso da quello della milza da stasi, in cui predomina la congestione intravasale manifesta dai rami venosi sino ai seni della polpa, mentre i cordoni cellulari della polpa stessa — compressi tra i vasi dilatati e turgidi — appariscono più scarsi e sottili così da conferire al tessuto un aspetto di spugna sanguigna a larghe maglie (Banti (18)). Esclusa la stasi venosa (1), esclusa la presenza di focolai a tipo granulomatoso, l'alterazione splenica rientra tra i processi sistematici a carico del parenchima cellulare; e precisamente è questo il quadro della splenomegalia da emolisi morbosa, quadro che — studiato e descritto in sindromi sperimentali e cliniche di anemie da esagerata distruzione del sangue — ha costituito la base anatomica alla dottrina dell'intervento attivo della milza in alcuni processi emolitici (Banti (19), Eppinger (6), ecc.). Sull'argomento ho scritto altrove (Greppi (20)); qui mi limito a ricordare come il reperto fondamentale per la « milza emolitica » sia appunto rappresentato dalla tumefazione della polpa per aumento dei cordoni ed intimo frammischiamento degli elementi cellulari (cellule del « Reticolo-Endotelio ») con una grande quantità di globuli rossi e di pigmento sanguigno a diverso grado di alterazione morfologica e chimica: globuli e pigmento in parte compresi tra gli elementi e negli interstizi, in parte a sede endocellulare (macrofagi). L'Eppinger soprattutti insiste sul valore di questa iperemia extravasale del tessuto, più o meno spiccata a seconda dei processi morbosi (massima nell'ittero emolitico puro e nell'anemia perniciosa a tipo emolitico) ma che in tutti i casi avrebbe valore caratteristico per i rapporti fisio-patologici fra l'organo e la distruzione del sangue inquantochè dimostra l'azione diretta del tessuto sui globuli che afluiscono in esso all'infuori delle vie normali del circolo sanguigno.

Nel nostro caso il reperto istologico richiama chiaramente il quadro tipico, senza tuttavia raggiungere l'entità dei fatti riscontrati nelle sindromi

(1) Si noti, a tale proposito, che il tumore di milza è stato un fatto precoce, che ha preceduto l'insorgenza dell'ascite: il fattore stasi portale non ha modificato apprezzabilmente l'alterazione primitiva del tessuto splenico.

emolitiche più spiccate. Del resto, a parte l'aspetto clinico affatto discordante, mancavano per parte della crasi sanguigna segni che deponessero per un ittero a tipo emolitico vero e proprio, quali la fragilità globulare, l'iperbilinia intestinale con urobilinuria; così pure la Diazoreazione a tipo bifasico, offerta dal pigmento biliare circolante nel sangue (metodo Van d. Bergh), non ha altro significato che di bilirubinemia di antica data, in rapporto con un processo parziale di riassorbimento di bile a livello del fegato (Greppi e De Micheli (21)).

D'altra parte lo studio del ricambio emoglobinico dimostrava un grado di eliminazione di stercobilina relativamente notevole, tenuto conto della continua perdita di pigmento biliare per effetto dell'ittero da stasi e del movimento diarroico dell'alvo; così da far ammettere un processo continuo di distruzione dei globuli e del pigmento, discretamente riparato dall'attività del tessuto emopoietico. Il fenomeno dell'autoagglutinazione delle emazie, per quanto non specifico, è tuttavia indizio di modificazioni intime nella crasi sanguigna quali tipicamente si riscontrano in alcune forme di itterizia associata ad emolisi morbosa (ittero emolitico acquisito).

Così, in conclusione, la splenomegalia, corrispondente per il suo aspetto istologico al quadro della milza emolitica ed in rapporto con un'anemia a tipo distruttivo, è l'espressione di un processo emolitico che nel nostro caso si aggiungeva alla malattia epatica. Quale relazione fra i due processi?

Sebbene il tumore di milza, associato ad un certo grado di anemia, sia fra i segni fondamentali nelle sindromi di epatite ipertrofica con ittero, pure bisogna convenire che dagli autori classici il fenomeno non è stato approfondito nel suo significato rispetto al quadro generale della malattia: e ciò per causa dell'oscurità intorno alla fisio-patologia dell'organo, sulla quale soltanto le indagini dell'ultimo ventennio hanno migliorato alquanto le cognizioni. Alla splenomegalia si è assegnato unicamente valore clinico, senza considerazione di un'attività funzionale più o meno alterata per qualità e quantità, ma sul concetto generico che il tumore splenico sia in rapporto con fattori morbosi diversi e capaci di provocare reazioni di diverso tipo per parte del tessuto. L'ipotesi più comune è che lo stesso agente patogeno, il quale si localizza nel fegato come sede primaria e principale, influisca anche sulla milza secondo quanto è solito avvenire nei processi di natura infettiva, e quivi — dato il decorso cronico dell'affezione — crei uno stimolo all'ingrossamento dell'organo: ed in realtà alcuni reperti istologici pongono in evidenza uno stato di congestione diffusa del tessuto, con ipertrofia e iperplasia dei follicoli (Satta (1)). Le descrizioni sull'aspetto microscopico della splenomegalia — nei casi meglio studiati — non sono tutte concordi, probabilmente per differenze reali inerenti alla durata della malattia, ai precedenti del terreno individuale e forse soprattutto alla diversa etiologia: per Bittorf (22) e Naunyn (23) predomina il fattore stasi, dovuto al disturbo del circolo intraepatico; l'Umber l'interpreta come un quadro consueto di milza infettiva, che nelle forme croniche si complica per fatti di iperplasia connettivale secondaria; altri autori ammettono l'influenza dell'ittero cronico (Strümpell) o del processo infiammatorio

del fegato (Fiessinger e Wolff), riscontrando un quadro di sclerosi della polpa. La sclerosi della polpa è descritta anche dal Gauckler (5), però insieme con i segni di una intensa attività macrofagica da parte del tessuto: e l'autore fra i primi riconosce al reperto il valore di un fenomeno patologico non semplicemente secondario all'alterazione epatica, ma che dimostra un processo di emolisi morbosa.

Questo concetto è stato ripreso e sviluppato dall'Eppinger (6) il quale, studiando la splenomegalia in alcuni casi di epatite ipertrofica sia rispetto al grado del ricambio emoglobinico e sia rispetto al quadro istologico, ha elevato il valore dell'alterazione splenica accanto a quella epatica così da comprendere la malattia nel gruppo delle sindromi epato-spleniche: alla lesione del fegato, causa prima e principale dell'ittero, si aggiunge la lesione della milza, esponente di un processo emolitico che — per il suo carattere attivo e continuo — viene a complicare il quadro morboso in generale ed in special modo il fegato nei riguardi della funzione biliare. Corollario pratico: la splenectomia come indirizzo terapeutico parziale, inteso a togliere un fattore patologico d'importanza notevole per quanto non fondamentale. Ed in realtà l'intervento, praticato in alcuni casi, avrebbe provocato un sollievo notevole e duraturo nel grado dell'itterizia e nello stato del sangue (1).

Anche il Brugsch (17), recentemente, insiste sull'associazione del fattore spleno-emolitico al processo epatico nella sindrome della cirrosi ipertrofica; ed il Lephene (15) aderisce alla dottrina dell'Eppinger. Però è da notare che l'Eppinger stesso, in buona parte delle milze studiate microscopicamente, descrive un quadro istologico che — pur presentando le caratteristiche essenziali di una spiccata emolisi, e cioè l'iperemia extravasale con abbondanza di macrofagi e di pigmento — se ne discosta d'altra parte per uno stato di sclerosi diffusa della polpa che ricorda il processo di fibroadenia illustrato dal Banti (18): in sostanza quindi il complesso di fatti descritto dal Gauckler. In altri casi, trova invece l'aspetto unico e tipico della milza emolitica: e poichè in questi la malattia era finita col decesso per complicazioni acute, l'autore crede che il fatto terminale abbia mascherato il processo di sclerosi della polpa. Ma l'idea mi sembra poco convincente, mentre mi pare assai più giusto ammettere differenze reali nel quadro istologico in rapporto con differenze di natura e di decorso della malattia.

Per ciò che si riferisce al nostro caso, il reperto istologico depone nettamente per l'attività emolitica della milza, senza alterazioni di altro tipo. Il decorso della malattia è stato assai più rapido del comune: è probabile, ripeto, che il processo di sclerosi riscontrato da molti autori si sviluppi nelle forme ad evoluzione più lenta.

Intorno all'influenza di questo processo d'emolisi sul meccanismo e sul grado dell'itterizia, accennerò in seguito. Qui pongo fine alle numerose consi-

(1) Si noti tuttavia che l'Autore per quasi tutti i suoi casi si riferisce solo al decorso della malattia nel primo anno dopo l'operazione.

derazioni cui il caso ha dato luogo per il complesso dei dati clinici e anatomopatologici, concludendo per una forma di itterizia da epatite ipertrofica di natura infettiva, associata a splenomegalia di tipo emolitico.

Passo a descrivere altri esempi di sindrome morbosa analoga.

CASO II. — Girometta Andrea, di anni 30, mugnaio, nativo di Castel Sangiovanni (Pavia).

Buoni i precedenti famigliari e personali; a 18 anni blenorragia complicata da poliartrite, con guarigione completa dopo 4 mesi. Chiamato alle armi a 20 anni, prestò servizio militare per 7 anni, partecipando alla guerra mondiale. Nel 1915, presso Gorizia, ammalò di una forma febbrile diagnosticata per tifo, risoltasi dopo tre settimane di soggiorno all'ospedaletto. Fatto prigioniero poco dopo, rimase tale per 29 mesi: durante questo periodo nessuna malattia. Ritornò definitivamente a casa nel 1919. Non è stato mai bevitore.

La malattia ha avuto inizio nel 1921. Nel marzo il paziente comincia a notare per qualche giorno un colorito scuro delle orine e lieve prurito cutaneo; nel giugno compare itterizia diffusa, con prurito, orine assai oscure e feci biancastre, inoltre dolenzia all'ipocondrio destro: non febbre. Sulla diagnosi di ittero catarrale si pratica un trattamento curativo tuttavia inefficace; dopo sei mesi dall'inizio della malattia, il paziente ricovera nella Clinica di Pavia (dicembre 1921).

Quivi l'*esame obiettivo* rivela un individuo di costituzione regolare, un poco denutrito: respiro calmo, polso raro (50) molle, apiressia. Colorito itterico manifesto ma di modica intensità; micropoliadenia; faringe normale. Nulla di notevole all'apparato respiratorio ed al cuore. Addome piano e trattabile, senza segni d'ascite; fegato palpabile un dito sottol'arco costale durante la inspirazione, leggermente indurito, a superficie liscia e bordo regolare, quasi affatto dolente; milza ingrossata, se ne palpa il polo inferiore due dita al disotto dell'arcata costale, è dura sottile indolente.

Le *ricerche di laboratorio* mostrano una crasi sanguigna buona: Hb 85, gl. rossi 4.500.000, gl. bianchi 5400, formula leucocitaria normale; resistenza globulare (sul sangue in toto): E. in. 0.48, E. tot. 0.34; nel siero, bilirubina a reazione diretta immediata. Wassermann negativa. Nelle orine, presenza di pigmento biliare in modica quantità, e di acidi biliari: rilevabile anche l'urobilina. Le feci, d'aspetto biancastro, contengono però bilinogeno in proporzione discreta per quanto inferiore alla norma.

Con trattamento di urotropina per via rettale, l'ittero accenna a decrescere. Dimesso dalla Clinica, il paziente continua la cura e migliora progressivamente durante i primi mesi del 1922: riduzione del colorito itterico e del prurito, orine più chiare, aumento del peso e delle forze: nel settembre, in una nuova visita medica, si riscontra diminuzione del volume del fegato e della milza.

Nell'ottobre 1922, recrudescenza dell'itterizia con il prurito ed il consueto aspetto degli escreti, preceduta da sensazioni febbrili con dolori al dorso: il medico trova aumento di volume del fegato e della milza, ed un'ascite di modico grado. Dopo un mese di riposo a letto e di dieta, scompariscono i dolori e l'ascite e regrediscono alquanto i segni dell'itterizia.

Nel febbraio 1923, nuova ricaduta del quadro morboso, preceduta da un attacco di febbre con epistassi, e quindi dolore ai due ipocondri. Da allora ha perdurato l'ittero di grado notevole, con orine biliari, feci dapprima scolorate, in seguito un po' più scure; prurito cutaneo. Il malato ritorna in Clinica nel marzo 1923.

Esame obiettivo: condizioni generali discrete, temperatura subfebbrile; polso molle, un poco raro (66); cute di colorito itterico intenso, a tinta bruna. Apparato respiratorio e circolatorio normali. Addome prominente a livello degli ipocondri, a parete un po' tesa, senza segni di versamento. Fegato ingrossato, debordante di tre dita dall'arco costale, indolente a superficie liscia, col

margine ispessito: l'ala sinistra si estende all'esterno, nello spazio del Traube, fino a contatto con l'area della milza. Questa è pure voluminosa: il suo polo inferiore scende al di sotto dell'arcata costale per oltre due dita, è duro e indolente.

Nel sangue: Hb 80, gl. r. 4.000.000, gl. b. 8000. Resistenza globulare: 1) nel sangue in toto E. in. 0.52; E. tot. 0.34; 2) nel sangue deplasmatizzato E. in. 0.54. E. tot. 0.34. Bilirubinemia intensa, a diazereazione immediata ma con accentuazione successiva (reazione bifasica). Nelle orine, pigmento ed acidi biliari presenti in misura non molto forte. Feci colorate: abbondante quantità di bilinogeno (limite di visibilità della stria spettroscopica 1/120, sull'estratto cloroformico al terzo). Il succo duodenale, estratto con la sondina, è di color giallo intenso: al microscopio, buon numero di leucociti.

Il paziente resta in Clinica 7 giorni, durante i quali presenta un altro attacco febbrile (39) senza modificazioni obiettive apprezzabili. Esce con proposta di splenectomia; ma a casa le condizioni peggiorarono, ed il 13 maggio, preceduto da copiose epistassi, avvenne il decesso.

Il caso riesce istruttivo soprattutto per il suo decorso, che è veramente caratteristico, e per la semplicità relativa del quadro clinico: itterizia cronica, ad inizio subdolo, da ostacolo parziale al deflusso della bile, con aumento di volume del fegato e della milza; dopo un periodo di miglioramento, tre fasi di riesacerbazione del processo con febbre, dolori epatici, ittero marcato, ingrossamento progressivo del fegato ed un poco anche della milza; all'ultimo attacco febbrile segue un peggioramento continuo, e la morte ha luogo a due anni di distanza dall'inizio della malattia, con fatti di diatesi emorragica. Durante il decorso, accanto alla sintomatologia dell'itterizia si rendono palesi segni di alterata crasi sanguigna: compare un'anemia di per sè di lieve grado, ma con essa si manifesta una tendenza alla diminuzione della resistenza globulare, i cui valori oltrepassano quelli normali nei riguardi dell'emolisi iniziale; inoltre si trova un'eliminazione di stercobilina in misura un poco superiore alla norma, nonostante la continua perdita di pigmento biliare con le orine, segno probativo per un processo di esagerata distruzione del pigmento ematico.

I reperti sanguigni e la splenomegalia venivano così a costituire una sindrome spleno-emolitica capace di operare nell'organismo come fattore morboso attivo: di qui la proposta di splenectomia a scopo di tentativo terapeutico. Ma la base della malattia è il processo epatico, che dà origine all'ittero per un atto parziale di riassorbimento di bile e si manifesta obiettivamente con la tumefazione diffusa e regolare dell'organo.

Il quadro clinico depone nettamente per la natura infettiva della malattia, a localizzazione elettiva epatica: ciò in base ai successivi attacchi febbrili che accentuavano le manifestazioni morbose, aggravando la lesione anatomica e funzionale del fegato ed il risentimento della milza. Tuttavia oscura l'origine, data la negatività di ogni reperto. L'inizio subdolo del processo, che ricordava alquanto l'aspetto di un ittero a tipo catarrale così come in alcuni dei casi descritti dall'Eppinger, può favorire l'ipotesi di un agente patogeno proveniente dall'apparato gastro-enterico; ed il lungo periodo di prigionia, seb-

bene non citato dal paziente per disturbi di speciale importanza, tuttavia rappresenta un precedente sospetto a tale riguardo.

In conclusione, una forma di itterizia cronica da epatite ipertrofica, di natura ignota ma presumibilmente infettiva, con splenomegalia ed iperemolisi. Gli elementi del quadro morboso si mostrano analoghi a quelli proprii del caso descritto per primo; solo il processo ha avuto un'evoluzione più lenta, e ciò senza dubbio è da attribuirsi alla minore gravità della lesione epatica: così l'ascite non è comparsa che fugacemente, in rapporto ad una delle poussées di febbre e di ittero, avendo perciò un significato che s'accorda con quanto ho già esposto circa i rapporti di questo sintoma con la malattia. Per quanto è stato detto a proposito del caso precedente, in assenza del reperto istologico del fegato è ozioso discutere la sindrome nei confronti con il quadro classico della cirrosi di Hanot, mentre ha maggiore importanza l'interpretazione della malattia e della patogenesi dell'ittero, la quale appare sostanzialmente analoga per entrambe le forme.

Ma prima riferisco di un altro caso, molto istruttivo per la sintomatologia ed il decorso.

Caso III. — Garioni Fiorenzo, di anni 31, di Albareto (Piacenza) contadino.

Nulla di notevole nei precedenti remoti, all'infuori di una polmonite sofferta all'età di 20 anni. Chiamato alle armi poco dopo, fu inviato in Cirenaica nel 1913: quivi ammalò di un'affezione intestinale diarroica, e contemporaneamente di una forma febbrile ad accessi intermittenti. Posta la diagnosi di dissenteria e malaria, quest'ultima guarì dopo cura chininica; i disturbi intestinali s'attenuarono più lentamente, senza cure particolari. Rimpatriato per convalescenza, prese parte alla campagna Italo-Austriaca in buone condizioni di salute, fino al congedo avvenuto nel 1919.

Nell'estate 1921 il paziente comincia a notare un certo grado di debolezza e di deperimento, con senso d'ingombro agli ipocondri: nell'autunno compare tendenza alla stipsi, colorito oscuro delle orine e della cute, variabile da periodo a periodo, e s'accentua la molestia subiettiva agli ipocondri — soprattutto a destra. L'itterizia diviene manifesta nella primavera 1922, obbligando il malato ad una degenza presso l'Ospedale di Castel Sangiovanni: quivi si riscontra, insieme con l'ittero, notevole ingrossamento del fegato e della milza, e qualche rialzo termico. A casa, durante l'estate e con regime dietetico opportuno, le condizioni migliorano assai: aumento di forze e di peso, colore più chiaro della cute e delle orine, feci d'aspetto normale; vien meno anche il senso di peso accusato subiettivamente all'ipocondrio destro. Ma tosto ricompare l'ittero associato a qualche elevazione febbrile (oltre 38°) con dolenzia alla regione epatica, epistassi e deperimento generale; il malato viene alla nostra Clinica il 1° dicembre 1922.

Quivi all'*esame obiettivo* si trova l'individuo alquanto denutrito, di un colorito itterico a fondo bruno: apiressia, polso molle, di frequenza normale. Nulla di importante agli organi del torace. L'addome è globoso, senza segni di versamento, con prominenza marcata di entrambi gli ipocondri per la presenza di notevole epato-splenomegalia; il fegato è ingrossato in toto ma prevalentemente per parte del lobo sinistro, debordando per circa tre dita dell'arcata costale a livello dell'emiclaveare e portandosi fino ad un dito dall'ombelico sulla linea mediana: è duro, a superficie liscia, indolente; la milza arriva con il suo polo inferiore fino all'altezza dell'ombelicale trasversa, anch'essa liscia, di consistenza dura, indolente.

Nel sangue, anemia di grado notevole Hb. 62, gl. r. 2,800,000, gl. b. 10,800,

formula leucocitaria normale. Spiccatissimo il fenomeno dell'autoagglutinazione delle emazie, che rendeva necessaria la presa del sangue a caldo nella pipetta contaglobuli. Risistenza globulare: nel sangue in toto E. in. 0.46, E. tot. 0.36; nel sangue deplasmatizzato 0.52-0.36. Bilirubinemia marcata, a reazione diretta immediata (metodo Van d. Bergh) Wassermann negativa. Nell'orina forte quantità di pigmento e di sali biliari; feci giallastre, con presenza di stercobilina in misura poco inferiore alla media normale (stria spettroscopica fino alla diluizione di 1/60 sull'estratto cloroformico al terzo).

Ritornato a casa dopo 15 giorni, l'infermo resta in condizioni press'a poco invariate: di quando in quando febbre a 38°. Nel marzo 1923 nuova visita in clinica: scadimento generale, itterizia intensa a tinta bruna, immutati i reperti degli organi ipocondriaci. Anemia un poco più pronunciata (Hb. 58, gl. r. 2,500,000), con resistenza globulare immodificata: bilirubinemia a reazione bifasica (diazoreazione immediata, con accentuazione tardiva). Nelle orine pigmento biliare in scarsa quantità, urobilina abbondante (stria spettroscopica visibile fino alla diluizione 1/14). Feci di colore oscuro, ricche di stercobilina (limite di visibilità della stria: 1/160).

La malattia continuò con tale aspetto fino all'autunno, provocando peggioramento progressivo dello stato generale: frequenti epistassi, grave diminuzione del visus, spesso rialzi febbrili; di quando in quando periodi di diarrea con feci acquose, di colorito giallastro. Nel dicembre 1923 nuova degenza in clinica.

Esame obiettivo: si trova l'individuo assai deperito nelle forze e nello stato di nutrizione, con elevazioni termiche a 38°-38°.5 quasi ogni giorno: colorito itterico bruno della cute, facili epistassi, non prurito; polso molle, di frequenza normale. Nulla di notevole agli organi del torace, all'infuori di una lieve ipofonesi alla base destra con respiro scarso. L'addome si presenta tutt'ora prominente ai quadranti superiori, senza segni di versamento; la milza si è fatta ancor più voluminosa; portandosi con il polo inferiore tre dita al di sotto dell'ombelicale trasversa, sempre dura e liscia; il fegato, ingrossato soprattutto per parte del lobo sinistro, tocca quasi l'ombelico al centro ed a sinistra arriva a contatto della milza: entrambi gli organi ampiamente mobili con gli atti respiratori, indolenti.

Le ricerche di laboratorio dimostrano: nel sangue anemia — Hb. 62, gl. r. 3,100,000 — con tendenza alla leucopenia (5000-5600): ancora assai spiccato il reperto dell'autoagglutinazione; resistenza globulare nel sangue in toto: E. in. 0.48, E. tot. 0.36, nel sangue deplasmatizzato 0.50-0.36. Bilirubinemia a reazione diretta incompleta e prevalentemente tardiva ;tasso di colesterina 1.30 per mille. Nelle orine pigmenti ed acidi biliari in quantità non molto forti: presente anche l'urobilina (stria visibile a diluizione: 1/4-1/8). Feci d'aspetto giallo chiaro: stercobilinogeno presente in proporzione variabile (stria visibile a diluizione 1/40-1/80); negativa la ricerca dell'amoeba dissenteriae, anche dopo l'iniezione di emetina. Con la sondina duodenale si ottiene liquido di color giallastro che in cultura non dà luogo a sviluppo di germi: anche la cultura del succo estratto con puntura dal fegato non dà alcun risultato. Negativa la prova della emoclasia digestiva.

Ritornato il paziente a casa dopo pochi giorni, le condizioni s'aggravarono: dopo nuove copiose epistassi, avviene la morte il 22 gennaio 1924.

Anche in questo caso, adunque, si è costituita la sindrome dell'itterizia cronica epato-splenomegalica, con decorso a poussées alternate con remissioni, rialzi termici ed anemia e segni di diatesi emorragica. Qui pure la malattia ha durato oltre due anni, e si è iniziata in modo subdolo, con disturbi quali sogliono accompagnare l'insorgenza di un ittero a tipo catarrale; da allora il quadro clinico ha proceduto senza mutar molto nei suoi sintomi cardinali. A base della malattia sta il processo di epatite, che ha dato luogo primitivamente

ad un ittero da riassorbimento parziale di bile a livello del fegato: riassorbimento sufficiente per provocare coluria in misura variabile ma incessante. È evidente che l'affezione epatica, all'infuori del disturbo biliare, non ha colpito più gravemente il tessuto nel suo stato anatomico e funzionale: donde la mancanza di ascite, il lungo decorso, e la tendenza stessa dell'ittero a perdere progressivamente i caratteri proprii di una forma da stasi biliare in atto — già modesti all'inizio, come dimostra l'assenza dei segni clinici di colemia (prurito, bradicardia) — per assumere piuttosto l'aspetto di un accumulo di pigmento nel sangue e negli organi in rapporto con un processo lento e moderato di immissione di bilirubina in circolo. Tale — in un caso simile — è il significato della reazione diazoica a tipo prevalentemente tardivo, che si è verificata nell'ultimo periodo della malattia per parte del pigmento biliare circolante nel sangue, quando appunto la bilirubinuria era di grado minore (Greppi e De Micheli 20, 21, 25): così pure il basso valore di colesterina nel sangue e l'assenza dell'emoclasia digestiva depongono contro un processo di reflusso biliare grossolano.

La splenomegalia è stata in questo caso assai cospicua, e ad essa si è associato un turbamento marcato della crasi sanguigna: emoglobina e globuli ridotti a metà della norma, autoagglutinazione dell'emazie di grado notevolissimo. Variabile a seconda dei periodi la quantità di pigmento eliminato con le feci: di poco inferiori alla norma all'epoca del primo esame (1922), quando l'ittero colurico presentava la massima intensità, è salita in seguito a valori più che doppi per ridursi in fine al livello quasi normale durante l'ultima fase della malattia; nel complesso il grado di bilinia intestinale — tenuto conto della bilirubinuria — depone con sicurezza per un processo di distruzione sanguigna esagerata, che si è manifestato in maniera prevalente mentre s'attenuavano i segni dell'itterizia da stasi. Un quadro dunque di anemia da emolisi, i cui rapporti con la splenomegalia sono interpretabili secondo i criteri già esposti.

Sulla natura della malattia, ed in particolare dell'affezione epatica che ne rappresenta l'elemento principale, i dati ricercati non portano luce alcuna: tuttavia l'aspetto clinico parla per un processo infettivo, cui invitano sia il decorso, sia la frequente comparsa della febbre con dolorabilità del fegato, sia il risentimento della crasi sanguigna, sia la presenza delle turbe gastro-enteriche. Queste anzi, per il precedente dell'affezione dissenteriforme contratta in Cirenaica, riuscirono sospette circa l'eventualità di una amebiasi cronica: e poichè lo studio del primo caso qui descritto aveva già posto in questione i rapporti fra epatiti itterogene ed infezione amebica, nell'ultimo periodo di degenza in Clinica si è insistito sull'esame delle feci, anche dopo l'iniezione di emetina, per la ricerca dello speciale agente, ma senza risultato. Devo osservare però che, a risolvere in modo più sicuro il quesito, sarebbe riuscito opportuto un trattamento sistemato con l'alcaloide specifico, non rari essendo i casi in cui solo il criterio ex-iuvantibus può dimostrare la natura amebica di un processo (Galmozzi (26), Izar (27)); ma il tentativo è stato abbandonato per

le gravi condizioni del malato, soprattutto per i fatti della sfera nervosa (ambliopia, astenia).

Con questa riserva, restano ignoti l'agente causale e l'origine del processo morboso: d'altra parte l'ipotesi infettiva ha forti argomenti in suo favore, e la provenienza dal tubo gastro enterico appare la più probabile, dati i precedenti ed il decorso.

Ad un quarto caso accenno solo brevemente, perchè studiato in modo incompleto: ma i dati sono sufficienti per porne in evidenza i caratteri clinici fondamentali; e la natura del processo, in base ai precedenti conosciuti, si avvicina in misura sorprendente al primo e soprattutto al terzo dei casi qui descritti.

C... Francesco, di anni 26, nativo di Montecalvo (Pavia), contadino.

Nulla nel gentilizio: infanzia regolare. Chiamato alle armi ed inviato al fronte bellico, nel 1915 ammala di una forma diarroica ribelle, per la quale ricovera all'ospedale militare: quivi viene colpito da un processo diagnosticato tifo, risoltosi senza complicazioni. In convalescenza, di quando in quando, ricomparsa di modica diarrea. Ritornato alla fronte, nel 1918 contrae un processo febbrile riconosciuto per malaria, che si è manifestato in due riprese di breve durata.

Nella primavera 1919 insorge lentamente un'itterizia con epistassi ripetuta, debolezza, deperimento generale, disturbi nervosi (emeralopia): inoltre frequenti rialzi termici oltre 38°, e qualche diarrea accentuata da errori dietetici: orine scure, feci variabili per grado di colorazione, talora alquanto scolorite talora invece fortemente pigmentate. La malattia ha continuato d'allora senza mutamenti notevoli di sintomatologia, alternando fasi di miglioramento con periodi di riesacerbazione segnati da aumento dell'ittero, epistassi, febbre e diarrea. Data l'ostinazione del processo ed il deperimento generale, l'infermo entra in Clinica nel marzo 1922.

Esame obiettivo: individuo assai denutrito, con cute di colorito itterico a fondo bruno: nei primi giorni rialzi termici irregolari a 38°.5, poi apiressia; epistassi modiche ma ripetute; polso molle e piccolo, non raro; micropoliadenia. Al torace margini polmonari inferiori spostati in alto per circa due dita: pochi rantoli a piccole bolle alle basi; cuore slargato di due centimetri nel diametro trasverso: soffio sistolico puntale, con rinforzo del secondo tono sul focolaio polmonare. Addome svasato a livello degli ipocondri, senza segni di versamento: parete molle e trattabile. Fegato fortemente ingrossato: deborda di quattro dita dall'arcata costale sulla emiclaveare, ed a sinistra si estende nell'area del Traube fino a contatto con la milza; superficie liscia e dura, bordo un poco smusso indolente. Molto grossa anche la milza, il cui polo inferiore discende quattro dita al di sotto dell'arco: esso pure grosso, duro ed indolente.

Nel sangue Hb. 65, gl. r. 3,500,000, gl. b. 16,000 con formola normale: bilirubinemia a reazione bifasica (immediata con accentuazione successiva); Wassermann negativa. Resistenza globulare (sangue in toto) E. in. 0,56, E. tot. 0.36. Nelle orine presenza di pigmento ed acidi biliari. Feci di colore oscuro, ricche di stercobilina (visibilità della stria spettroscopica fino alla diluizione di 1/300).

Ritornato a casa dopo 15 giorni, l'infermo è morto nel giugno 1922, dopo nuove epistassi irrefrenabili.

Sebbene manchino alcune ricerche che sarebbero state necessarie per chiarire meglio il quadro morboso soprattutto rispetto alla natura, tuttavia anche questo caso offre un esempio di ittero cronico epato-splenomegalico le cui caratteristiche sono: itterizia da riassorbimento parziale di bile a livello del fe-

gato, per un processo di epatite ipertrofica; splenomegalia con anemia da esagerata emolisi; segni di uno stato infettivo (febbre, leucocitosi). Nei precedenti, richiama qui pure interesse la presenza di disturbi intestinali a tipo dissenteriforme, comparsi al fronte bellico e poi ripetutisi di frequente durante il decorso della malattia; mentre la malaria può avere contribuito come fattore lesivo per le condizioni anatomiche e funzionali degli organi ipocondriaci, secondo quanto è stato discusso a proposito del primo caso. Se si aggiunge la forma tifoide compresa fra i fatti della anamnesi, acquista anche in questo caso valore di probabilità l'ipotesi della provenienza dall'apparato gastro-enterico dell'agente morboso che ha provocato l'affezione epato-splenica.

***

I quattro casi qui descritti e discussi sembrano convenire perfettamente al criterio generale enunciato a capo di questa memoria. La sindrome clinica poggia sulla triade sintomatica dell'ittero epato-splenomegalico; il decorso, variabile per gravità di fatti e rapidità d'evoluzione, offre tuttavia una fisionomia qualitativamente assai simigliante: in tutti, le fasi di peggioramento, di periodi febbrili, le manifestazioni dell'anemia a tipo distruttivo; ed anche nei precedenti morbosi esistono notevoli analogie, soprattutto per la presenza di affezioni gastro-enteriche cui probabilmente la vita di guerra ha coadiuvato come fattore occasionale.

Sarebbe il quadro proprio della cirrosi ipertofica tipo Hanot, se le speciali caratteristiche istologiche assegnate a questa malattia non ne limitassero il giudizio diagnostico al punto da renderlo impossibile nella pratica clinica ed assai raro anche nell'esame anatomo-patologico. Eppure il complesso morboso non permette interpretazione diversa da qualle data per la forma di Hanot: trattandosi cioè di un processo di epatite infettiva, a decorso prolungato, che dà luogo ad ingrossamento dell'organo per un insieme di alterazioni parenchimali ed interstiziali, ed al quale s'associa un risentimento a carico della milza. *Unità clinica,* come si è detto, non etiologica nè anatomo-patologica; unità imperfetta per certo, inquantochè non corrisponde ad un'agente morboso uno e definito: una sindrome, non una malattia. Ma è appunto il merito di questo concetto il comprendere, nel quadro delle epatiti ipertrofiche ittercgene, numerosi casi che a stretto rigore dovrebbero essere separati dalla forma classica della cirrosi di Hanot senza tuttavia trovare posto in alcun altro tipo morboso. E non si tratta soltanto di un criterio di semplice classificazione, a scopo di opportunità scolastica, ma la costituzione di questa unità clinica ha un'importanza ben più notevole, scientifica e pratica, perchè si adatta perfettamente ad un unico concetto patogenetico: l'*infezione del fegato* radicata nell'intimità della struttura lobulare, dal capillare sanguigno alle radici del sistema biliare.

La localizzazione di germi infettivi nel fegato rappresenta un argomento studiato da lungo tempo, sia nel campo clinico che batteriologico: però all'infuori delle gravi lesioni parenchimali sul tipo dell'atrofia acuta, decorrenti spesso con il quadro di una malattia infettiva, ed all'infuori dei processi sup-

purativi metastatici di natura piemica, al circolo sanguigno non è stato attribuito valore più generale come via d'apporto di agenti infettivi al tessuto epatico; specialmente nelle sindromi caratterizzate da disturbi nel deflusso della bile, la provenienza dei germi sembrava doversi riferire alle vie biliari stesse, e ciò tanto più in quanto che per molti casi si ammetteva l'origine intestinale della malattia. Così nacque il concetto dell'infezione biliare ascendente, e questo concetto, documentato sicuramente nei riguardi dei processi infiammatori a carico dei canali maggiori (coledocite, colecistite), fu poi esteso ad interpretare anche le localizzazioni infettive limitate alle radici intraepatiche del circolo biliare. Hanot per il primo, poi Gilbert e la sua scuola (Lereboullet (9)) considerarono appunto l'infezione biliare ascendente come base patogenetica per la sindrome della cirrosi ipertrofica, in rapporto con i fatti di colangite-pericolangite radicolare cui essi davano valore di reperto caratteristico per il processo morboso.

Tuttavia l'importanza reale della propogazione di germi al fegato per via della bile è stata ridotta dalle ricerche successive, le quali concordemente hanno dimostrato che il fenomeno non è ammissibile se non nei casi in cui ha luogo il ristagno del secreto nel sistema biliare con conseguente sviluppo e diffusione degli agenti infettivi provenienti dalle ultime porzioni; per i processi intraparenchimali, indipendenti da ostacolo grossolano al deflusso della bile ma in rapporto con un'infezione localizzata già per primo tempo nel tessuto epatico, è invece la via sanguigna quella che gli agenti morbosi seguono per fissarsi nel fegato. Questo concetto dell'infezione ematogena discendente, sostenuto dalla scuola del Widal (Abrami e Lemierre (29), Brulé (30)) oltre che da altri ricercatori (Forster e Kayser (31), Dorr (32)), ha ricevuto particolare appoggio dagli studi intorno alla spirochetosi ittero-emorragica, in cui la localizzazione epatica del germe appare conseguente alla primitiva diffusione nell'organismo (vedi Monti (33)).

Ma anche all'infuori di speciali malattie del fegato, la presenza od il transito di germi infettivi nelle vie biliari rappresenta un fenomeno più generale, che è in rapporto con la funzione di filtro propria della ghiandola epatica rispetto a corpi, sostanze ed agenti organizzati penetrati nel circolo sanguigno: *batteriocolia* e *batteriuria* sono due processi sostanzialmente equivalenti per significato ed importanza, e contribuiscono a porre in evidenza le analogie funzionali fra i due grandi organi escretivi. Il concetto, riconosciuto fin dalle prime ricerche di bateriologia ma solo come cognizione di ordine generico, ha assunto maggiore interesse e valore concreto per opera di indagini recenti, facilitate nel campo clinico dallo studio diretto della bile mediante la sondina duodenale: così non solo è stato confermato il reperto di una batteriocolia abbondante e prolungata nelle affezioni da bacilli del gruppo tifo-coli, la quale sta a base dei processi infiammatori che frequentemente si localizzano nelle vie biliari dopo la malattia primitiva (colicistite tifosa); ma anche in altri processi infettivi è dimostrata positivamente l'eliminazione per la bile di germi circolanti nel sangue (Naunyn (23), Umber (24), Wissokowitsch (34), Huntemüller (35)).

Dato il fenomeno, appare naturale lo studio inteso a mettere in luce l'importanza di esso ne riguardi della patologia del sistema epato-biliare anche all'infuori dei processi a carico della cistifellea e grossi tronchi biliari, e cioè nelle affezioni localizzate nell'intimità del parenchima del fegato: chè se in condizioni normali e per alcuni germi — tipico il bacillo di Eberth — la batteriocolcia sembra svolgersi il più delle volte senza alcun danno per l'organo filtrante, in altri casi è lecito pensare alla possibilità di un risentimento morboso del fegato per effetto degli agenti infettivi che con esso vengono in rapporto, come si ammette per il rene in condizioni non dissimili. Già vari autori avevano sostenuto questo concetto nell'interpretare i processi infettivi a carico del parenchima epatico e delle prime vie biliari (Dorr (32), Bield e Kraus (36), Lemierre e Abrami (29)): ma si deve al Naunyn ed ai suoi allievi, all'Umber in modo particolare, se l'infezione della bile nella sua origine stessa dal lobulo ghiandolare è stata assunta come dottrina fondamentale per la patogenesi di alcune malattie del fegato, soprattutto in rapporto con il quadro clinico delle itterizie da epatite ipertrofica con splenomegalia.

Il Naunyn usa il termine « Colangia » per significare la presenza di germi infettivi nella bile non associata a processi infiammatori a carico delle vie biliari, vale a dire indipendente da fatti riconoscibili di « Colangite » ma tuttavia non priva di valore per l'organo che con gli agenti stessi viene a trovarsi in rapporto: il fegato. Batteriocolia, colangia e colangite rappresentano dunque tre situazioni diverse cui può dar luogo l'eliminazione di batteri per via della bile. Anzichè discutere sulla legittimità della terminologia introdotta dall'autore, in pratica importa ritenere il concetto secondo cui l'assenza — in un dato caso — di uno stato di colangite chiaramente manifesto per segni anatomo-patologici a carico dei vasi biliari, non esclude l'eventuale passaggio per il sistema epato-biliare di germi patogeni. L'azione morbosa di questi può esplicarsi in forma differente, a seconda della natura loro e della suscettibilità dell'organismo ospite: e così, invece di un'affezione catarrale o suppurativa localizzata nelle vie biliari, provocare processi a carico del parenchima del fegato, sia a tipo acuto — a focolaio (ascessi multipli miliarici) o generali (atrofia acuta) — e sia a tipo cronico e diffuso ma sempre di natura infettiva riconoscibile.

Alla sede ed al tipo diversi dell'alterazione anatomica fa riscontro una diversa fisionomia del quadro clinico: epperò accanto alle forme di angiocolite e colecistite catarrali e suppurative, legate all'infezione delle maggiori vie biliari; accanto alle forme di epatite acuta, sia suppurativa e sia atrofica, anche le forme di epatite ipertrofica con ittero restano comprese tra le malattie cui è base un momento infettivo capace di compromettere il sistema biliare nelle sue radici intralobulari (colangite capillare). Ed anzi, poichè in questi casi il quadro clinico depone per un processo infettivo torpido, a decorso prolungato con fasi di riacutizzazione e di remissione, in rapporto con un'alterazione intima e diffusa del parenchima epatico; per essi il Naunyn e l'Umber hanno posto e sostenuto il concetto di un'infezione cronica delle prime radici biliari (« colangitis lenta »). La patogenesi della malattia appare precisamente

quella di un'infezione localizzata e radicata nell'intimità del fegato, non così acuta nè grave da provocare fatti suppurativi o necrotici ma che — per la sua influenza lenta e continua — dà luogo ad un processo iperplastico e distruttivo da cui risulta un disturbo profondo nella struttura del lobulo con alterazione dei normali rapporti fra vie sanguigne, cellule epatiche e vie biliari: donde l'epatite ipertrofica e l'ittero. L'andamento del quadro clinico è proprio di un processo infettivo attenuato ma tuttavia ostinato e progressivo nella sua azione dannosa al fegato ed all'organismo, e che conduce generalmente all'esito letale per l'aggravarsi della lesione epatica e della diatesi emorragica: trattasi di infezioni localizzate nell'intima compagine di un'organo, le quali soltanto in pochi casi e dopo ripetuti tentativi vengono dimostrate per la presenza del germe del circolo — così come è caratteristico di un altro processo non privo di analogia: l'endocardite lenta.

In realtà, dato questo criterio interpretativo numerosi autori hanno illustrato in armonia con esso forme tipiche di ittero cronico epato-splenomegalico (Umber (24), Bittorf (22), Eickoff (39), Stockton (37), Rolleston (38)), mettendo in evidenza gli argomenti che depongono per l'infezione cronica del sistema epato-biliare. Importante soprattutto è il risultato delle ricerche batteriologiche compiute dall'Eickoff (39) e dal Loewenhardt (40), i quali in alcuni casi sono riusciti a svelare nel sangue circolante la presenza di germi patogeni e precisamente di streptococchi a tipo sia viridans sia non emolitico: occorsero però vari esami per ogni singolo caso, con campioni di sangue presi in momenti diversi della malattia.

In altri casi è stata dimostrata la presenza del bacillus coli: così Tietze e Winkler da un pezzetto di fegato asportato chirurgicamente (41); ed ormai si deve ammettere che anche i bacilli del gruppo Eberth abbiano parte in taluni processi di questo genere, come già gli autori classici sostenevano (Gilbert e Lereboullet, Hayem) e come studi più recenti riconfermano (Bittorf (22), Klieneberger (42), Basile (8)).

Resta dunque provata la molteplicità degli agenti causali; ed ammesso il circolo sanguigno quale via d'apporto dei germi al fegato, viene fatto subito di osservare come ad influire morbosamente sull'organo si mostrino atti sia germi ospiti per eccellenza dell'apparato gastro-enterico e sia germi patogeni che di solito provengono da focolai situati altrove.

È difficile giudicare quale fra queste due eventualità si verifichi più di frequente: ricordo, a tale proposito, che lo Huntemüller (35) nelle sue accurate ricerche sull'infezione della bile ha riscontrato assai più spesso di quanto non si suol credere la presenza di stafilo-streptococchi cioè di germi d'origine non intestinale. Pur tuttavia, quando si pensa agli intimi rapporti circolatori e funzionali che legano fra loro la ghiandola epatica ed il tubo digerente, si è indotti naturalmente a sospettare che l'apporto di germi infettivi al fegato per la via del circolo portale rappresenti un'importante e frequente fattore morboso per l'organo stesso. In vero l'osservazione clinica pone assai spesso in luce sia malattie pregresse del tubo gastro-enterico, sia disturbi e alterazioni che aprono ed accompagnano il quadro clinico delle epatiti iper-

trofiche itterogene: i casi qui descritti ne offrono esempio, e la natura amebica di alcune forme ne dimostra chiaramente l'origine intestinale. Klieneberger (42), sulla scorta di casi proprii, pone in luce la relativa frequenza dell'infezione tifica come causa di cirrosi a tipo ipertrofico, notevole soprattutto nei paesi orientali; Duval e Roux (43), Brulé e Garban (44) insistono sull'importanza dei processi infettivi del tubo gastro-enterico nel determinismo di lesioni epatiche di grado diverso, dalle congestioni attive alle epatiti itterogene; l'Umber (24) ammette la provenienza sia dall'intestino e sia dal circolo generale dei germi che, insediandosi nel fegato danno luogo al processo anatomico ed al quadro clinico della colangite capillare.

La dottrina del Naunyn e dell'Umber, concordando con i reperti clinici anatomo-patologici, offre un criterio logico per l'interpretazoine della patogenesi delle epatiti ipertrofiche itterogene, allorchè il termine di colangite capillare venga usato per significare non tanto un processo infiammatorio circoscritto al vaso biliare, quanto piuttosto un'intima alterazione nei rapporti tra i canalicoli biliari intralobulari e le cellule epatiche che formano ad essi parete; alterazione dunque veramente parenchimale, un processo — e questa sarebbe l'espressione più propria — di *epatite* di natura infettiva, che si sviluppa in modo lento e progressivo in tutta la compagine dell'organo, ingrossandolo per un'insieme di fatti regressivi iperplastici ed essudativi e provocando l'insorgere dell'itterizia per il disturbo anatomico e funzionale degli elementi costitutivi del lobulo.

Il concetto di epatite è legittimo sia per il carattere sistematico del processo anatomo-patologico, sia per il disturbo che ne deriva a carico della funzione escretrice dell'organo. E legittimo, in questo senso, appare il parallelo che suol farsi fra affezioni del fegato e del rene, fra epatiti e nefriti: organi emuntori rispetto al sangue circolante, entrambi possono esser colpiti dall'azione patogena dei germi infettivi con i quali vengono in rapporto per effetto stesso della loro funzione escretiva; analogia di situazione morbosa che l'Orth (45) bene esprime col termine di « Ausscheidungsaffektionen ».

L'ittero è un segno clinico costante per la sindrome morbosa; la tumefazione del fegato, pur sempre manifesta, varia di grado nei singoli casi e — per un dato soggetto — nel decorso della malattia, a seconda del prevalere dell'uno o dell'altro tipo di processo anatomo-patologico: e così avviene di osservare ingrossamenti a volte graduali, altre volte a *poussées* rapide con fasi di arresto, talora seguiti da riduzioni di volume più o meno notevoli, fino a stati di raggrinzamento che si avvicinano alla cirrosi atrofica.

Ma accanto all'ittero cronico ed all'epatite ipertrofica, anche la splenomegalia rappresenza un fatto clinico caratteristico per la malattia. È probabile — come ho già accennato — che il risentimento dell'organo sia in rapporto con l'affezione epatica e con l'agente causale, per l'influsso che entrambi tali fattori possono esercitare sulle condizioni circolatorie morfologiche e funzionali del tessuto splenico. Però, oltre a questi fatti di ordine generico, lo studio accurato del tipo istologico della splenomegalia e del turbamento della crasi sanguigna mette in evidenza una spiccata accentuazione delle proprietà emo-

litiche della milza in rapporto con i segni di un'anemia da esagerata distruzione del sangue: il fenomeno appare evidente nei casi descritti dall'Eppinger, ed in quelli qui riferiti.

Naturalmente il tumore di milza di per sè solo non basta a significare un processo di emolisi morbosa, esistendo gli altri fattori capaci di influire sul volume dell'organo, e può darsi che non in tutti i casi siano manifesti i segni dell'anemia emolitica a decorso cronico; cosicchè forse il momento spleno-emolitico non interviene in modo costante nè continuo, e ciò in rapporto sia con la diversa attività patogena del germe, sia con le condizioni funzionali dei tessuti emopoietici. Del resto in pratica occorre di osservare differenze notevoli di grado al riguardo di questi reperti, da caso a caso ed anche da un periodo all'altro durante il decorso della malattia: spesso il fattore emolitico sembra affermarsi e progredire nel periodo avanzato della malattia, dopo che l'ittero e l'epatite sono già pienamente manifeste (vedi caso terzo). Si comprende così la variabilità del quadro ematico che suole associarsi alla sindrome epatica, da gradi lievi a forme gravi e marcate di anemie. In generale tuttavia sta il fatto che, se si studia la malattia con giusto criterio, risulta evidente un processo di anemia distruttiva che s'accompagna all'ittero e che suole mostrare con esso oscillazioni parallele (Brugsch (17)); ed il fenomeno ha attirato l'attenzione per un suo eventuale rapporto con la patogenesi dell'itterizia che caratterizza la malattia.

È questo un argomento assai complesso e difficile, in relazione con le dottrine riguardanti la fisiopatologia della elaborazione della bile ed il meccanismo delle itterizie in generale. Rimandando alle memorie speciali sul tema (Zoja (46), Greppi (20), Rezlaff (47)), qui m'importa richiamare i fatti che hanno importanza per l'interpretazione dell'ittero nei casi precedentemente descritti.

Che si tratti, come fattore primo e fondamentale, di un atto di riassorbimento di bile dalle vie biliari al circolo sanguigno, è fuor di dubbio: la bilirubinuria e la colaluria, l'ipocolia intestinale manifesta in alcuni momenti, la diazoreazione diretta immediata offerta dalla bilirubina del sangue, rappresentano tutti elementi probativi in questo senso. D'altra parte, la presenza costante di pigmento nell'intestino e la pervietà delle vie biliari maggiori, in contrasto con la manifesta alterazione intraepatica, dimostrano che il riassorbimento della bile ha luogo solo in misura parziale e nell'intimità del fegato, e precisamente a livello delle radici biliari intralobulari dove si svolge il processo anatomo-patologico. Non è facile spiegare come si produca, nell'interno del lobulo epatico, questo reflusso parziale di secreto; non si può pensare se non ad alterazioni minute e diffuse nei rapporti tra le cellule della trabecola epatica ed il canalico biliare, per le quali la bile può passare dal canalico — attraverso i cordoni cellulari — nelle vie linfatiche o sanguigne: alterazioni diverse provocate dai processi regressivi ed infiltrativi, quali rigonfiamento di alcuni elementi o gruppi di elementi, atrofia o distruzione totale di altri, dilatazioni e soluzioni di continuo per parte dei dotti biliari. Ne deriva quel profondo disordine anatomico e funzionale, che l'Hanot ha descritto sotto il termine di « dislocation de la travée hepatique ».

Che intervenga anche un intimo disturbo nella funzione secretiva della cellula, tale da produrre un anormale passaggio di pigmento al sangue, si può sospettare in forma di ipotesi: è il concetto classico della *parapedesi* secondo Minkowski. Se mancano prove dimostrative in proposito, giova però ricordare che questo concetto è stato continuamente ripreso e discusso fino ad oggi come quello che può permettere l'esplicazione di molti fenomeni a carico della funzione biliare: e del resto anche ricerche sperimentali recenti hanno posto in luce l'importanza dell'alterazione funzionale della cellula epatica per il determinismo dell'ittero perfino nelle forme da occlusione biliare grossolana (Ogata (48), Mc Master e Rous (49)). Comunque, è certo che nell'itterizia da epatite ipertrofica la lesione nell'intima struttura del fegato ha valore massimo per il determinismo del riassorbimento biliare: si tratta dunque di un *ittero epatico* in senso stretto, dovuto a fatti anatomici e forse anche funzionali.

Ma la presenza, nel quadro stesso della malattia, di segni caratteristici per un processo di esagerata distruzione sanguigna obbliga a tener conto di un altro momento capace, se non di provocare, per lo meno di mantenere ed accentuare l'itterizia: la maggior produzione di pigmento biliare, risultato dell'emolisi morbosa, s'aggiunge all'alterazione anatomica intraepatica come fattore itterogeno, in quanto dà origine ad uno stato di pleiocromia cui può seguire l'immissione di pigmento in circolo.

Già l'Ascoli (50), giustamente interpretando i reperti della anemia emolitica, della splenomegalia e della diatesi emorragica, aveva sostenuto l'importanza della pleiocromia biliare per la patogenesi dell'ittero nella cirrosi ipertrofica. Il concetto è stato ripreso ed ampiamente sviluppato dall'Eppinger il quale, riconosciuti i segni clinici ed anatomo-patologici dell'anemia distruttiva, messo in luce il valore della splenomegalia come momento emolitico, afferma che accanto al fattore meccanico — lesione intraepatica — anche un fattore emolitico — pleiocromico interviene nel determinismo dell'itterizia. Merita conto — a questo proposito — di riferire direttamente le conclusioni dell'autore (pag. 450-451):

« ..... In base alle (mie) ricerche si deve ammettere che — nel quadro della « cirrosi ipertrofica — la milza sta in intimo rapporto con l'ittero. Questo « fatto, insieme con i dati del ricambio emoglobinico (bilinia intestinale) e con « i reperti istologici del fegato (trombi biliari, ectasie dei canalicoli biliari, « siderosi delle cellule del Kupffer), induce a pensare che l'ittero abbia anche « un'origine emolitica e probabilmente splenica; tuttavia un fattore assai im- « portante è per certo la distruzione del parenchima epatico. Un criterio per la « compartecipazione del fegato, come organo alterato da un processo cirrotico, « può forse essere rappresentato dall'eliminazione di pigmento con le feci; « quanto più bassi risultano i valori della bilinia intestinale, tanto più il tipo « dell'itterizia s'allontana da quello della forma emolitica » per mantenere invece più nettamente la fisionomia di un ittero meccanico.

Anche il Brugsch — nel recente trattato (17) — insiste sul fattore emolitico-pleiocromico per la patogenesi dell'itterizia nella cirrosi ipertrofica, seguendo la dottrina dell'Eppinger: per l'autore, il processo dell'ittero ad attac-

chi successivi (« ictère à répetition » dei francesi) cui corrispondono esacerbazioni parallele dell'anemia distruttiva, sarebbe in rapporto con vere « crisi emo-epatiche » dovute ad un agente morboso capace di influire sullo stato anatomico e funzionale del fegato ed anche della milza.

La critica dei casi qui riferiti mette in luce un complesso di dati e di fatti che confermano pienamente i concetti dell'Eppinger. Accanto ai segni caratteristici per un atto meccanico di reflusso biliare a livello del lobulo epatico, si manifesta il quadro di un emolisi morbosa, più o meno intensa ma tuttavia continua, più o meno palese nelle condizioni della crasi sanguigna ma sempre riconoscibile dall'analisi del ricambio emoglobinico; ed il processo distruttivo del sangue può intervenire come fattore itterogeno inquantochè — per l'esagerata e forse abnorme elaborazione di pigmento biliare ad esso conseguente — provoca il costituirsi di quello stato di pleiocromia che influisce sulla funzione secretiva ed escretiva dell'elemento ghiandolare del fegato — cellule epiteliali, canalicolo intratrabecolare — avendo per effetto un'immissione in circolo di pigmento biliare. Epperò l'itterizia cronica epato-splenomegalica deve venir compresa, quanto a patogenesi, nel gruppo dei cosidetti « itteri misti »: da causa meccanica — reflusso di bile per l'alterazione anatomica — e da causa dinamica — pleiocromia biliare per iperproduzione di pigmento.

Fra i due fattori non c'è contraddizione sostanziale: un processo anatomo-patologico del fegato, se anche notevole per diffusione ed entità, può non dar luogo di per sè solo ad un disturbo apprezzabile nelle proprietà funzionali, dato l'ampio limite di adattamento che la Clinica e la Patologia sperimentale concordi dimostrano per parte della ghiandola. Così non è assurdo ammettere che un'iperproduzione di bilirubina per opera del parenchima epatico abbia a verificarsi a lato di un'alterazione nella struttura anatomica dell'organo, quando si tratti — ed è il caso della malattia in questione — di un processo diffuso sì ma non generalizzato, per il quale accanto a gruppi di elementi distrutti o danneggiati l'esame istologico rivela molti altri in istato apparente d'integrità. A seconda dei casi, la lesione parenchimale appare di diversa gravità, e con essa varia l'importanza del fattore meccanico nel determinismo dell'ittero: predominava, per es., nel primo dei casi qui riferiti, dove il processo disorganizzatore e distruttivo del fegato, pur accanto ai segni ben netti dell'emolisi, ha caratterizzato la malattia; mentre al contrario nel terzo caso, durante il suo lungo decorso, l'alterazione anatomica intraepatica dimostrava un'influenza relativamente modesta sulla funzionalità dell'organo, in confronto con il processo d'anemia emolitica, così da ridurre al minimo grado i segni dell'itterizia da stasi per lasciar prevalere le caratteristiche di uno stato pleiocromico.

Sta il fatto però che, nella grande maggioranza dei casi, l'ittero cronico epato-splenomegalico è in rapporto primo e principale con il processo a carico del fegato. L'epatite infettiva costituisce il fondamento della malattia: è dessa che ne determina la gravità e ne regola il decorso in relazione con la natura, le proprietà patogene e la virulenza dell'agente morboso, e con le condizioni del terreno ospite. La sindrome spleno-emolitica, per quanto importante come

complicazione organica e come momento itterogeno, rappresenta tuttavia un fatto secondario ed associato, che solo raramente può predominare nel quadro della malattia.

Questo concetto ha interesse pratico nei rapporti con la terapia, in quanto obbliga a considerare con prudenza e riserva il quesito della splenectomia, intervento consigliato e tentato per primo dall'Eppinger e seguito tosto da altri (Bleichröder, Kingg (51)). Il risultato, se pur favorevole in primo tempo, sembra tuttavia parziale e spesso effimero, e ciò all'infuori delle controindicazioni e difficoltà d'ordine chirurgico, in generale non molto notevoli. A priori è lecito pensare che l'intervento possa ritenersi opportuno solo per quei casi, in cui la splenomegalia e l'anemia distruttiva prevalgono rispetto ad uno stato non gravemente compromesso del fegato: eventualità rara, come si è detto, se non addirittura illusoria, dato che il processo di epatite — anche quando appare di grado modesto e quasi spento — può tosto riprendere il suo decorso progressivo. Ne deriva in conclusione che la splenectomia non ha valore d'intervento radicale contro la malattia.

Sempre in tema di terapia chirurgica, accenno appena ad un altro intervento che recentemente è stato consigliato e tentato: il drenaggio del coledoco (Loewenhardt (40), Tietze e Winkler (41)). Può darsi — ed anche questo con molte riserve — che qualche vantaggio possa aversi nelle affezioni acute nelle vie biliari, a contenuto settico: ma riesce difficile ammettere l'efficacia dell'intervento quando il processo infettivo è radicato nell'intimità del fegato, come avviene nei casi di epatite ipertrofica. Si tratta in ogni modo di una questione aperta: i risultati avuti dagli autori sarebbero in parte favorevoli.

Se ora ritorniamo allo scopo iniziale di questa memoria, possiamo afferfare che i casi di malattia qui riferiti, in pieno accordo con le vedute generali sull'argomento, contribuiscono a mettere in luce il concetto che pone a base della sindrome dell'ittero cronico epato-splenomegalico (cirrosi ipertrofica) un'alterazione anatomo-patologica del fegato di natura infettiva, per apporto di germi dal circolo sanguigno: processo ad etiologia molteplice, variabile per gravità, ma la cui caratteristica costante sta nel disorganizzare la normale struttura del lobulo epatico e provocare di conseguenza un reflusso parziale di bile nel sangue. Alla sindrome epatica fondamentale s'associa il tumore di milza intimamente connesso con i segni di un'anemia emolitica: l'esagerata distruzione di sangue che ne risulta dà luogo al costituirsi di uno stato pleiocromico, il quale interviene a sua volta come fattore itterogeno. L'attività del processo infettivo epatico, spesso manifesta per riesacerbazioni interrompenti i periodi d'arresto, segna il passo al decorso della malattia, che in generale è progressivo e fatale.

La sindrome morbosa, designata da caratteristiche di sintomatologia di patogenesi e di evoluzione, rappresenta un'unità clinica che supera i limiti convenzionali della cosidetta cirrosi ipertrofica tipo Hanot per corrispondere in tutto e per tutto al quadro descritto come proprio della « Colangitis lenta ». Ma poichè l'infezione, d'origine ematogena, si localizza alle radici del sistema

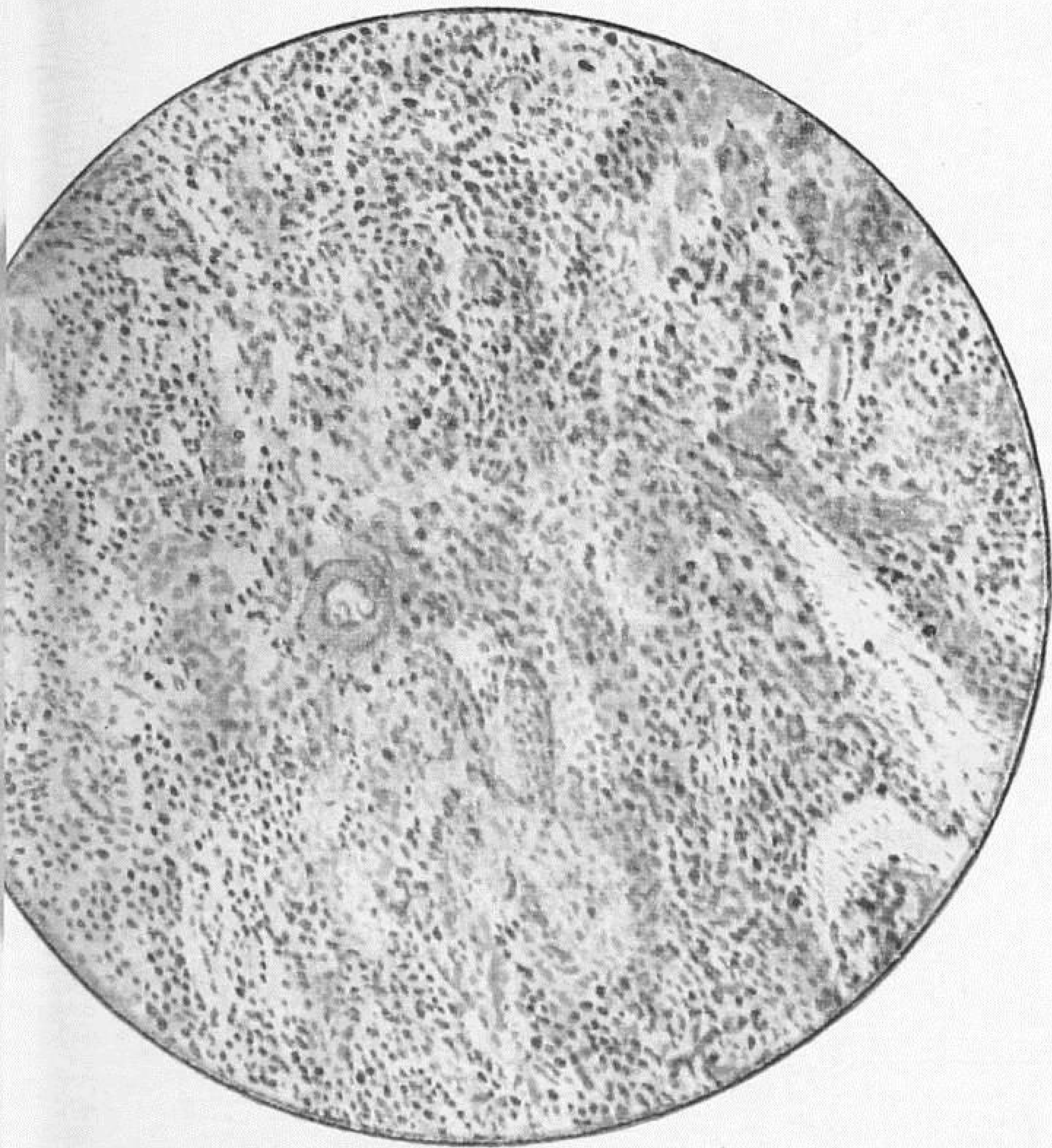
epato biliare, invadendo in maniera diffusa la struttura lobulare, così al processo conviene, come più propria e significativa, la denominazione di *epatite infettiva*. L'ingrossamento del fegato, effetto del processo anatomo-patologico, l'itterizia ed il tumore di milza, segni tutti caratteristici per la malattia, meritano di venir compresi nella definizione completa della sindrome, i cui termini esatti saranno perciò: «epatite ipertrofica itterogena con splenomegalia, di natura infettiva».

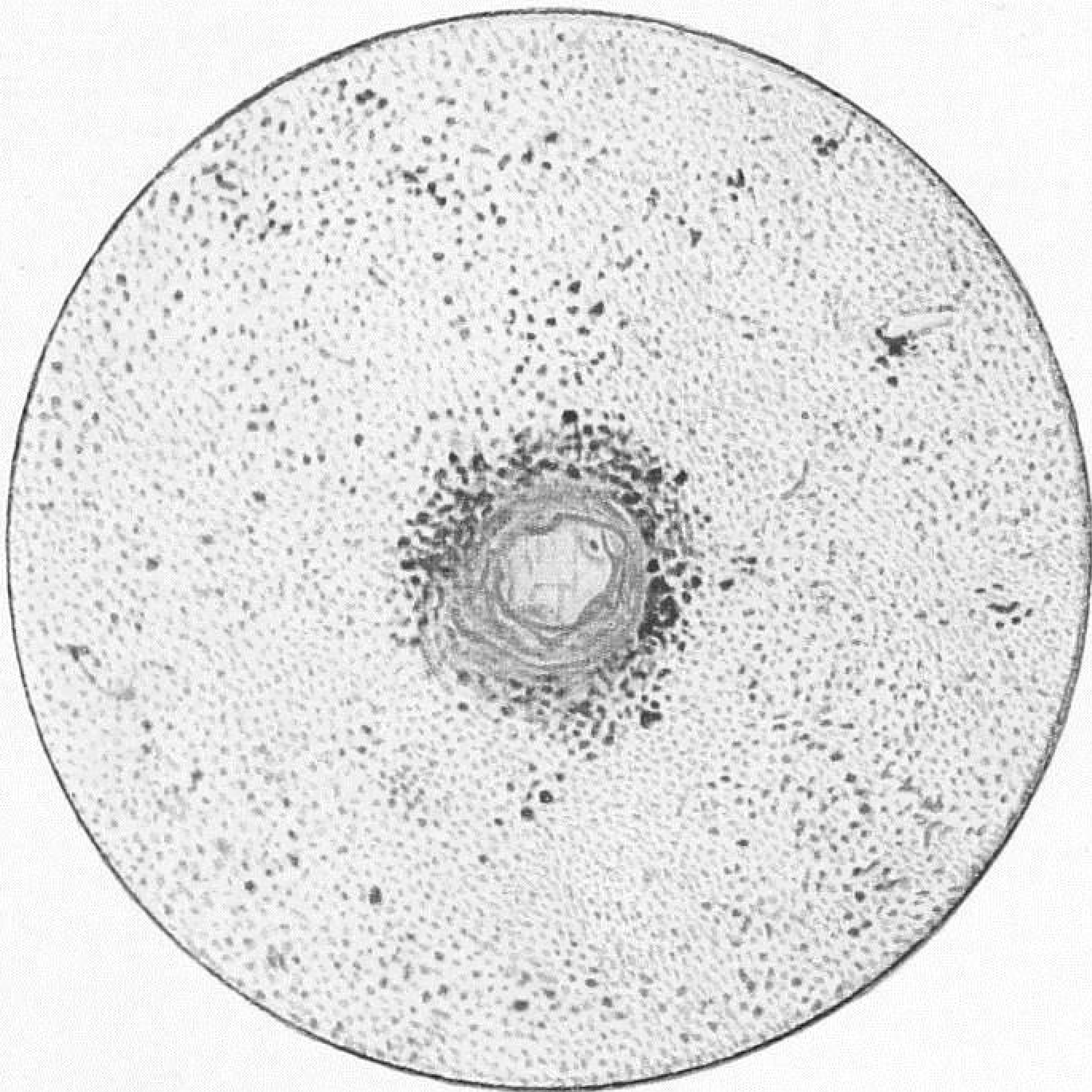
Quale posto spetta a questa sindrome morbosa nel quadro della patologia epatica?

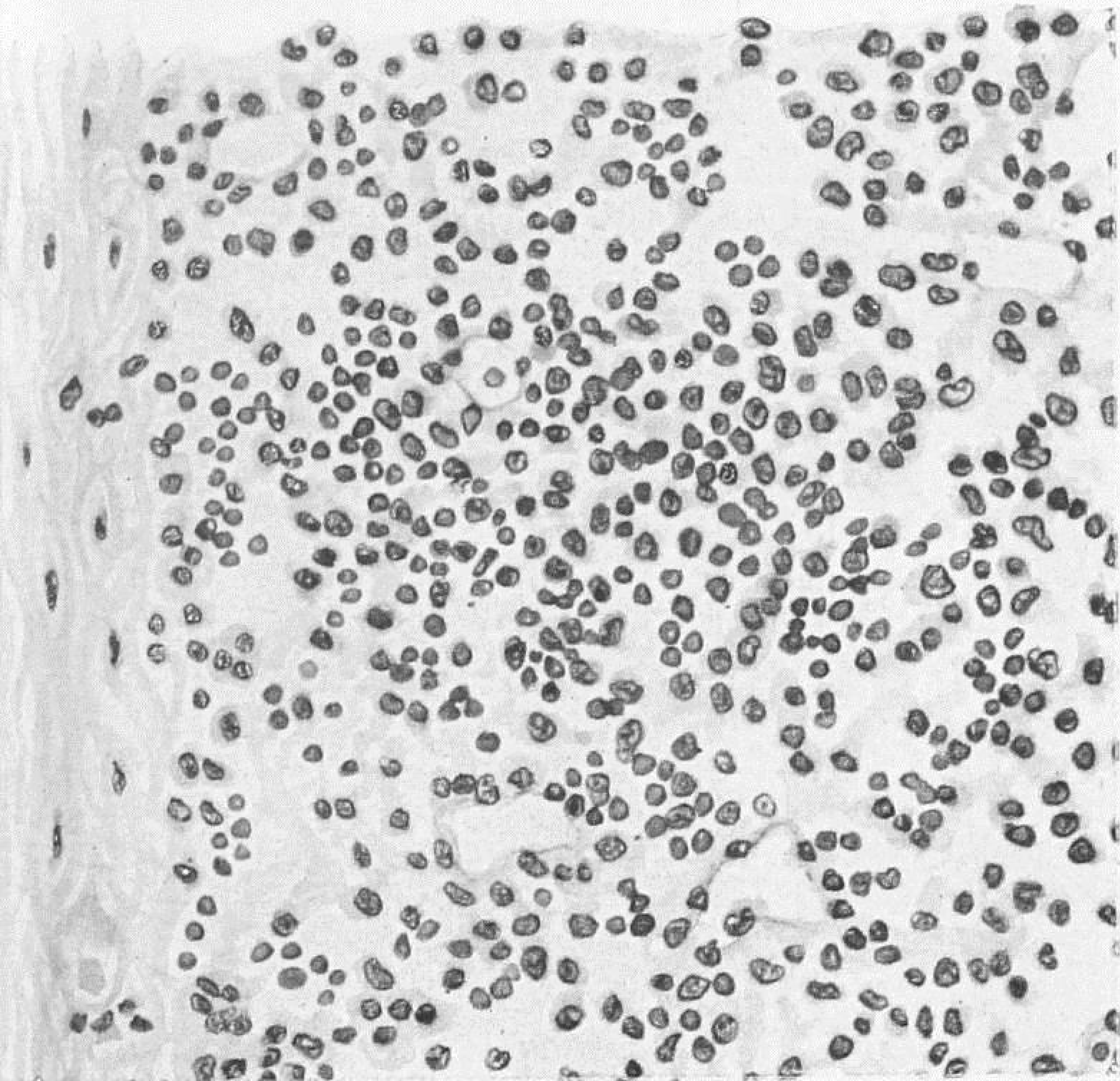
Chiunque consulti i trattati, antichi e recenti, sull'argomento delle affezioni croniche sistematiche del fegato, osserva che dopo il capitolo della Cirrosi atrofica tipo Laënnec, ben definito nei termini e nei limiti classici, con l'ascite come segno clinico caratteristico, seguono accenni sommari e generici intorno alle cirrosi con ittero: di solito si trova descritta la cirrosi biliare secondaria ad un fatto di ritenzione secondo un concetto scolastico che non ha appoggio di dati nè clinici nè sperimentali, e poi si riporta il quadro della cirrosi ipertrofica con ittero e splenomegalia, più o meno in accordo con i criteri sostenuti dall'Hanot. Queste sindromi cliniche vengono comprese scolasticamente nel capitolo delle cirrosi, senza che si faccia cenno a differenze sostanziali d'ordine etiologico e patogenetico: e ciò appare tanto più giustificato, in quanto l'anatomia patologica ha tolto gran parte del loro valore differenziale agli schemi che dovrebbero caratterizzare istologicamente le due forme morbose, mentre l'esperienza clinica offre non pochi esempi di sindromi a tipo misto.

In vero una siffatta unità di criteri — applicati a processi che nella maggioranza dei casi presentano fisionomia così dissimile — non può non sembrare insufficiente ed artificiosa; gli è che in generale si trascura di considerare i momenti diversi, d'ordine etiologico e patogenetico, che intervengono a dare impronta speciale a queste malattie del fegato.

Per riguardo alla cirrosi atrofica, ascitogena tipo Laënnec, ogni argomento depone in favore del classico concetto che ne riconosce la natura essenzialmente tossica, da veleni semplici (alcool) o complessi (tossine) la cui azione morbigena si svolge secondo la duplice caratteristica: piccole dosi, lunga durata (Chauffard). Sono veleni epatotossici per eccellenza, che operano a danno del fegato per influenza degenerativa sulla cellula epatica e irritativa sul tessuto interstiziale intra- ed inter-lobulare; donde un'alterazione diffusa dell'organo, la cui caratteristica è una spiccata tendenza al raggrinzamento connettivale: un processo adunque di *epatite sclerotica*. Accanto all'intossicazione tipica, l'alcoolismo, si deve senza dubbio riconoscere l'importanza di veleni biologici quali alcune tossine infettive, purchè il loro modo d'agire soddisfi alle condizioni opportune di dose e durata (Fiessinger (16-52), Chvosteck (53)): all'infuori però di questo caso, che probabilmente vale per l'etiologia luetica, nessun dato nè clinico nè anatomo-patologico permette di affermare l'origine infettiva diretta della cirrosi atrofica. Il Basile (8), che recentemente insiste sull'importanza di momenti infettivi per questa malattia,









riconosce tuttavia che, quando la malattia appare in diretto rapporto con un'infezione, per es., il tifo, essa assume in realtà la fisionomia della cirrosi biliare anzichè della forma volgare.

Profondamente diversi invece sono i momenti morbosi che è possibile riconoscere come proprii per il quadro della cirrosi ipertrofica itterogena con splenomegalia: qui l'infezione esiste, assai spesso occulta quanto a germe ma tuttavia attiva nell'organismo ed in particolare nel tessuto dove si è radicata, il fegato. Il processo di *epatite infettiva* che ne deriva, esso pure diffuso nell'intimità dell'organo e lesivo per la sua struttura parenchimale, mostra tuttavia una prevalenza dei fatti essudativi e iperplastici che danno per effetto un ingrossamento più o meno notevole della ghiandola. Il decorso della malattia non ha carattere di forma autonoma, regolarmente progressiva; ma procede a sbalzi, con esacerbazioni che stanno in rapporto con l'attività del processo infettivo. L'ittero, precoce, ostinato, variabile parallelamente alle fasi della malattia, rappresenta il segno clinico fondamentale: ne è causa prima il disturbo anatomico e funzionale localizzato nelle radici del sistema epato-biliare, lo aggrava lo stato pleiocromico che è in relazione all'emolisi ed alla splenomegalia.

È indiscutibile che fra le due malattie epatiche si trovano forme intermedie numerose, e queste aumentano notevolmente le difficoltà diagnostiche: soprattutto sono non rari i casi di cirrosi ascitogene ma senza atrofia, sibbene con ingrossamento del fegato, ed a momenti con comparsa di ittero. Qui però l'indagine clinica accurata permette assai spesso di rilevare, per i precedenti e per l'evoluzione, la fisionomia essenziale di un'epatite tossica. Del resto si deve ammettere l'eventualità reale di forme miste, per il concorso di entrambi i fattori morbosi in uno stesso caso: un'infezione che si localizzi in un fegato già alterato da un processo di epatite sclerotica, in generale ancora latente ed allo stadio di ingrossamento dell'organo, può provocare l'insorgere di un quadro morboso in cui l'ittero e l'ascite si manifestano come segni di pari importanza ed ostinazione, mentre il volume del fegato evolve rapidamente verso il raggrinzamento prodotto dalla malattia fondamentale. Ma, tenuto conto di queste condizioni particolari, considerate anche le difficoltà della diagnosi differenziale fra l'epatite itterogena e sindromi talora assai vicine per sintomatologia, quali l'ittero emolitico, l'ittero da calcolosi, l'ittero catarrale; le due sindromi di epatite restano tuttavia riconoscibili — nella maggior parte dei casi — per il loro proprio aspetto clinico e per i caratteri relativi alla diversa etiologia e patogenesi.

Sulle epatiti ipertrofiche itterogene è bene insistere anche per criteri d'ordine pratico, e cioè riguardo alla frequenza ed alla cura della malattia. La letteratura contemporanea è ricca di casistica, e concorda nel porre in evidenza l'incremento che il periodo bellico ha dato a questi processi come in generale a tutta la patologia del fegato. Il fenomeno si è manifestato soprattutto in Germania nei primi anni del dopo guerra, quando i casi di atrofia acuta e subacuta, di colangite lenta, di ittero catarrale e da Salvarsan hanno imposto l'attenzione degli studiosi per il loro numero (Umbert (24), Géron-

ne (54), Bittorf e Falkenhausen (55), Lephene (56)), tanto da far sospettare un rapporto fra la suscettibilità morbosa dell'organo e le condizioni incongrue di vita ed alimentazione provocate dal blocco. Ma anche nel resto d'Europa queste malattie sono comparse con notevole frequenza, e fra esse non ultima la sindrome dell'epatite ipertrofica itterogena: ne offrono esempio i casi raccolti in questa memoria, tutti compresi nel periodo 1921-23 e occorsi fra un numero totale di malati non molto grande. In tutti compariscono i precedenti bellici di natura infettiva, e sembra abbiano agito come fattore favorevole non indifferente per la forma morbosa; è probabile che altri vengano interpretati e classificati diversamente, data la disparità dei criteri seguiti in questo argomento.

Per riguardo alla terapia, l'evoluzione infausta del processo finora non appare suscettibile di modificazione favorevole per effetto di cure mediche; mentre i tentativi d'ordine chirurgico cui ho già accennato, splenectomia e drenaggio del coledoco, impongono caso per caso una valutazione prudente quanto alla loro efficacia e opportunità. Se un criterio curativo possa meritare a priori, almeno per alcuno dei casi più recenti e semplici, qualche fiducia, questo sarebbe l'isolamento del germe causale e successivo tentativo vaccinoterapeutico. Si ritorna per tal via al quesito primo e principale che importa tener presente nello studio della sindrome morbosa: la ricerca dell'agente infettivo che per via sanguigna si localizza nel fegato. I risultati riferiti dagli autori che hanno insistito nella pratica della emocultura con particolari accorgimenti, incoraggiano ad imitare il tentativo in ogni caso della malattia.

SPIEGAZIONE DELLE FIGURE CONTENUTE NELLE DUE TAVOLE.

Tavola I.

Fig. N. 1 (in alto, a sinistra): *Milza*: Veduta d'insieme (emall. - eosina = obb. 4 - ocul. 3).
Fig. N. 2 (in alto, a destra): *Milza*: Distribuzione del ferro nella polpa. (Ferroc. K - HCl - carminio - obb. 4 - ocul. 4).
Fig. N. 3 (in basso, a sinistra): *Milza*: Pigmento e globuli rossi nella polpa (emall.-orange - obb. 3 apl. - ocul. 4 comp.).
Fig. N. 4 (in basso, a destra): *Fegato*: Cellule di Kupffer. (Ferroc. K - HCl - carminio - obb. 1/15 apocr. - ocul. 6 comp.).

Tavola II.

Fig. N. 1 (in alto, a sinistra): *Fegato*: Diffusione radiata del connettivo. (Ingr. 80 diam.).
Fig. N. 2 (in alto, a destra): *Fegato*: Infiltrazione intralobulare. (Ingr. 200 diam.).
Fig. N. 3 (in basso, a sinistra): *Fegato*: Cirrosi peri-intralobulare. Manicotti fibrosi peribiliari (a). (Ingr. 80 diam.).
Fig. N. 4 (in basso, a destra): *Fegato*: Grosso manicotto fibroso peribiliare (a). Vena e arteria normali. Focolai parvicellulari. (Ingr. 80 diam.).

BIBLIOGRAFIA.

(1) Satta. *Sulla cirrosi ipertrofica del fegato.* Riv. Crit. Clinica Medica, 1921.
(2) Hanot. Estesamente riferito da Lereboullet. Vedi in particolare: *Cirrhose hypertrophique biliaire*, XI° Congr. Med. Intern. Roma, 1894.
(3) Kretz. *Ueber Lebercirrhose.* Wien. Klin. Woch., 1900. — *Lebercirrhose.* Verhand. d. deuts. Path. Gesell., 1904-05

(4) FABRIS. In FOÀ: Tratt. Anat. Patol., V, Torino, 1920.
(5) GAUCKLER. *De la rate dans les cirrhoses.* Thèse de Paris, 1905.
(6) EPPINGER. *Die Hepato-lienalen Erkrankungen.* Berlin, Springer, 1920, pagg. 433-453.
(7) DUPRÉ. *Les infections biliaires.* Thèse de Paris, 1891.
(8) BASILE. *Intorno all'eziologia delle cirrosi epatiche.* Riv. critica Clin. Med., 1923.
(9) LEREBOULLET. *Les Cirrhoses biliaires.* Masson, Paris, 1902.
(10) BRAULT et LEGRY. In CORNIL RANVIER: Man. Histol. pathol., Paris, 1912.
(11) DIEULAFOY. Man. Pathol. int. Masson, Paris.
(12) FIESSINGER et BRODIN. *Le syndrome ictéro-ascitique.* Presse Médic., 1924, n. 12.
(13) PERRONCITO. *Ascite sperimentale.* Ricerche biolog. dedicate a Lustig. Firenze, 1914.
(14) ROGER. *Physiologie et Pathologie du foie.* Masson, 1922.
(15) LEPEHNE. *Pathogenese des Ikterus.* Ergebn. inn. Med., XX, 1921.
(16) FIESSINGER et WOLFF. *Pathogénèse des cirrhoses.* Presse Médic., 1923.
(17) BRUGSCH. In KRAUS-BRUGSCH: Spez. Path. u. Ther., VI, 2°, Berlin, 1923.
(18) BANTI. Trattato Anatomia patologica, I, Milano, 1907.
(19) BANTI. *Splenomegalia emolitica.* Speriment., 1913.
(20) GREPPI. *Sul Ricambio emoglobinico.* I probl. della nutriz., anno I, 1924.
(21) GREPPI e DE MICHELI. *Pigm. biliare nel sangue.* Arch. Prat. e Clin. Med., II, 1923.
(22) BITTORF. *Ueber ak. chron. Cholangitis.* Mitt. Grenzg. Med. u. Chir., XXX, 1918.
(23) NAUNYN. *Ueber Cholangitis.* Deut. Med. Woch., 1911. — *Ueber Ikterus u. Cholangien.* Mitt. Grenzg. Med. u. Chir. XXXI, 1918-19.
(24) UMBER. *Nannyns Cholangie.* Klin. Woch., 1923.
(25) DE MICHELI. *Studi sulla Bilirubinemia.* Arch. Patol. e Clinica Medica, vol. III.
(26) GALMOZZI. *Epatite con splenomegalia da Amebiasi.* Rif. Med., 1923.
(27) IZAR. *Amebiasi.* Giannotta, Catania, 1922.
(28) GREPPI. *Retto-Colite Amebica* Boll. Soc. Med.-Chir., Pavia, 1924.
(29) LEMIERRE et ABRAMI. *Fièvre typhoïde e infection dexend. d. voies biliaires.* Pres. Méd., 1907.
(30) BRULÉ. *Les ictères.* Paris, Masson, 1920.
(31) FORSTER u. KAYSER. *Ueber d. Vorkommen Typhus-Baz. in d. Galle.* Münch. Med. Woch., 1905.
(32) DÖRR. Cit. da BRULÉ.
(33) MONTI. *Malaria, ittero infettivo, ecc.* Hoepli, Milano, 1920.
(34) WYSSOKOWITSCH. Cit. da HUNTEMÜLLER (35).
(35) HUNTEMÜLLER. *Die entzündlichen Erkrankungen d. Gallenwege.* Klin. Woch., 1924, e Münch., Med. Woch., 1923.
(36) BIELD e KRANS. Citati da BRULÉ.
(37) STOCKTON. *Gastro-intest. Infection in rel. to infect. of liver.* Am. Journ. Med. Scien., V, 163, 1922.
(38) ROLLESTON a. WYARD. *A case of epatic cirrhosis.* Brit. Med. Journ., 1920.
(39) EICKOFF. *Cholangitis lenta.* Mitt. Grenzg. Med. u. Chir., XXXV, 1922.
(40) LOEWENHARDT. *Dur Frage der Cholangitis lenta.* Klin. Woch., 1923.
(41) TIETZE u. WINKLER. *Ueber einige Fälle von Cholangitis.* Bruns Beitz. z. Klin. Chir., XXVII, 1922.
(42) KLIENEBERGER. *Febbre tifoide e cirrosi del fegato.* Zentralb. f. inn. Med., 1923, n. 8.
(43) DUVAL et ROUX. Archiv. Appar. digest., 1920.
(44) BRULÉ et GARBAN. *Les Hépatites d'origine intestinale.* Presse Méd., 1923
(45) ORTH. Citato da HUNTEMÜLLER.
(46) ZOJA. *Le itterizie.* Arch. Pat. e Clin. Med., 1923.
(47) RETZLAFF. *Exp. u. Klin. Beiträge z. Path. des Ikterus.* Zeit. f. exp. Med., 34, 1923.
(48) OGATA. *Beitr. z. exper. Lebercirrhose.* Ziegler's Beitr., 55, 1913.
(49) MC MASTER a. ROUS. *The biliary obstruction.* Jour. of *exper. Med.,* 33 - 1921.
(50) ASCOLI. *Zur Pathol. d. Lebercirrhose.* Deut. Arch. f. Klin. Med., 71, 1901.
(51) BLEICHRÖDER, KINGG. Citati da LEPEHNE (v. ERGEBN).
(52) FIESSINGER. In SERGENT. Trait. Path. Méd., XII, Paris, 1920.
(53) CHVOSTECK. *Zur Pathol. Lebercirrhose.* Wien, Klin. Woch., 1922.
(54) GÉRONNE. *Pathog. einiger Formen d. Ikterus.* Klin. Woch., 1922.
(55) BITTORF u. FALKENHAUSEN. *Ueber toxische Leberschwellung.* Deut. Arch. Klin. Med., 135, 1921.
(56) LEPEHNE. *Splenomegale. Lebercirrhose.* Deut. Arch. f. Kl. Med., 143, 1923.

II.

Scuola di Patologia Coloniale nella R. Università di Bologna
Prof. Giuseppe Franchini, direttore.
Ospedale Maggiore di Bologna
Sezione Medica diretta dal prof. Filippo Franchini

Reperto di spirochete
in un caso mortale di febbre biliosa emoglobinurica.

Prof. Giuseppe Franchini e Dott. Bruno Maggesi, aiuto.

Il 13 maggio 1924 entra in gravi condizioni in una sezione medica dell'Ospedale Maggiore F. Luigi di anni 40, cantoniere. Proviene dal Congo Belga meridionale e più precisamente dal Katanga, regione confinante a sud con la Rhodesia, dove era emigrato e dove egli aveva trascorso tre anni come guardiano ferroviario. Non ha precedenti morbosi famigliari o personali remoti degni di menzione. Durante la permanenza al Congo, cinque mesi dopo l'arrivo, fu per circa una trentina di giorni malato con alte febbri precedute da senso di freddo, diarrea e prostrazione generale. Sembra abbia allora emessa una volta urina sanguigna: non sa dire se fosse itterico. Ricorda che fu curato con due iniezioni intramuscolari e con una endovenosa di sostanze che non sa precisare. Guarito, lavorò ininterrottamente fino all'aprile 1924, sentendosi sempre bene. Il 18 di detto mese, mentre partiva per rimpatriare diretto alla Colonia del Capo, fu colto da brivido intenso, cefalea ed alta febbre. Durante il viaggio nell'interno dell'Africa e fino al suo imbarco a Porto Elisabetta, vale a dire per un periodo di quindici giorni, la febbre si mantenne alta, col tipo remittente, accompagnata da senso di freddo e da cefalea. Non ebbe vomito nè altri fenomeni morbosi importanti. La sintomatologia suddetta scomparve al suo imbarco e la lunga traversata fino ad Ostenda non fu molestata da sofferenze. Queste ricomparvero durante il viaggio in ferrovia, da Ostenda a Bologna, accompagnandosi anche a vomito. Giunto a Bologna, peggiorò ancora; la febbre si fece più alta, il vomito più insistente: comparvero ittero, dolori addominali ed emissione di urine nerastre. In due o tre giorni le sue condizioni si fecero allarmanti ed il medico curante lo inviò in Ospedale.

Al suo ingresso l'infermo asserisce di essere forte bevitore: nega di avere contratto mali venerei. Riferisce che nella regione del Congo da cui proviene parecchi suoi compagni di lavoro sono stati colpiti da una forma morbosa simile alla sua e che taluni sono morti in breve tempo: dice inoltre che la suddetta regione è infestata da malaria, ma aggiunge di non avere egli da parecchi mesi ingerito chinino.

È soggetto di scheletro regolare, alquanto denutrito; cute giallo-terrea: sclerotiche spiccatamente itteriche. Non presenta ingorghi ghiandolari linfatici. Qualche sibilo all'ascoltazione del torace. Nulla al cuore.

R. card. = P. R. 92 regolari. Pressione arteriosa omerale destra mm.: 90-95 Hg (Riva-Rocci).

Lingua patinosa, grigiastra, arida. Addome non voluminoso, un po' teso, ovunque dolente alla palpazione. Non si riesce a palpare il margine epatico. Si palpa invece la milza dura e dolente, che deborda col suo polo inferiore di circa due cm. dall'arco costale.

Pupille e riflessi normali. Temperatura ascellare 40°.2 alle ore 10.

L'infermo è cosciente. Avverte leggero brivido verso il mezzogiorno. Vomita ripetutamente il cibo liquido ingerito, commisto a materiale giallo-verdognolo.

La ricerca del parassita malarico nel sangue (esame a fresco e con colorazione di strisci sottili e goccie spesse) risulta negativa.

La numerazione degli elementi del sangue è pressochè impossibile per le condizioni di grave emolisi. I globuli bianchi, abbastanza ben conservati, non appaiono gran che aumentati di numero e, riguardo alla specie, sono nelle seguenti proporzioni: Polinucleari neutrofili 68 %; eosinofili 1; basofili 0.50; mononucleari grandi 4; medi 12; linfociti 11.5; forme di passaggio 4. Non si notano eritroblasti nè mielociti.

Si pratica alle ore 18 una iniezione endomuscolare di 1 gr. di bicloridrato di chinina. La febbre, che ha raggiunto i 40.5 alle 16, degrada lentamente ma continuamente.

Le urine emesse in quantità scarsissima sono dense, color caffè. Hanno trasparenza leggermente torbida, P. S. di 1018, reazione alcalina. Non contengono pigmenti biliari, ma scarsa urobilina e danno intensissima la rea-

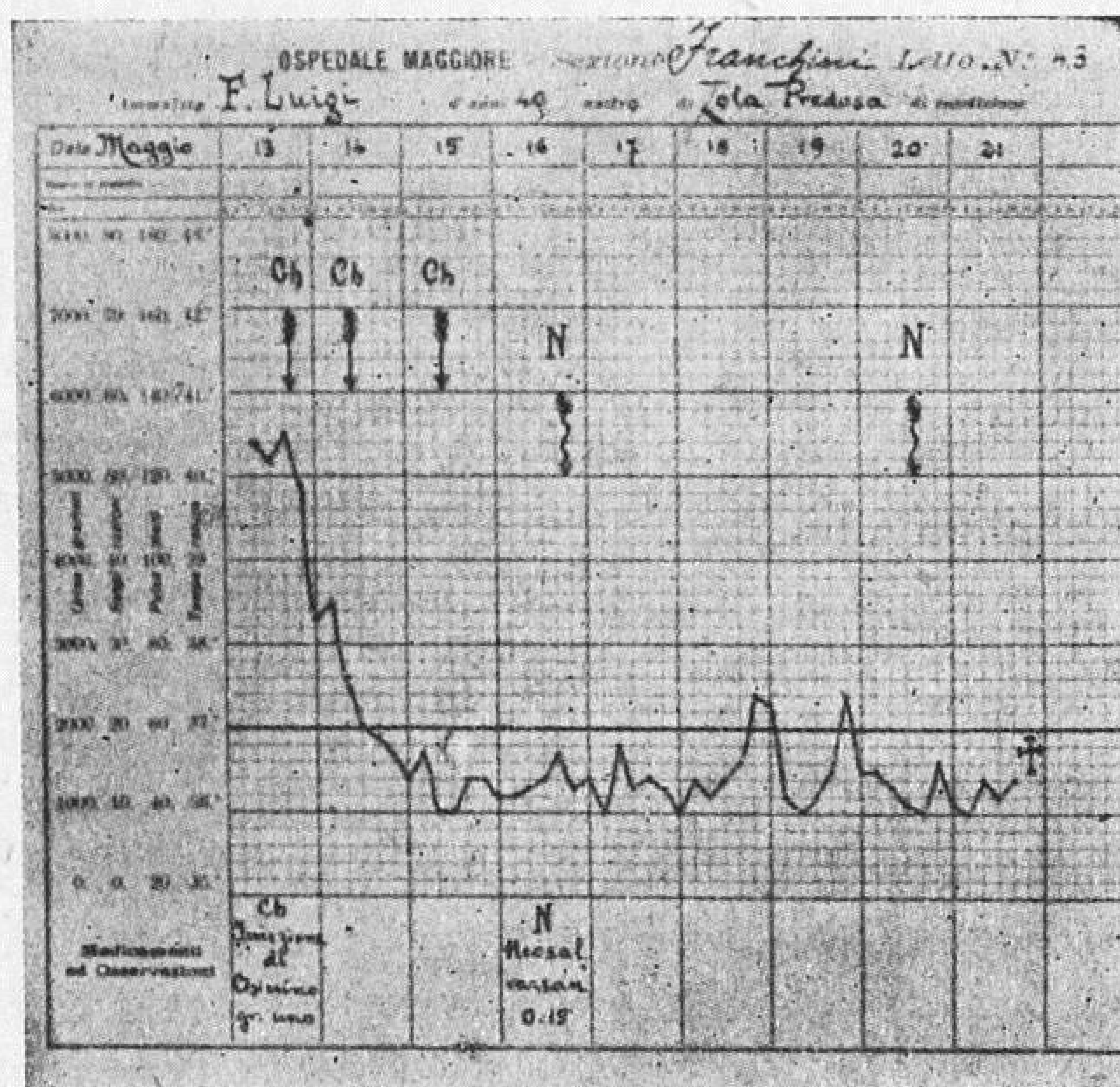


Fig. 1. — Curva termica durante la degenza in ospedale.

zione del sangue. Riducono leggermente il solfato di rame e contengono gr. 11.50 per mille di una sostanza proteica che sulle prime apparirebbe albumina, ma che, convenientemente trattata, dimostra il comportamento chimico della globina. Infatti l'urina trattata:

a) Con acido acetico ed ebollizione dà tenuissimo intorbidamento.

b) Con acido solfo-salicilico a freddo dà intensissimo intorbidamento, che rischiara del tutto o quasi con l'ebollizione, per ricomparire a freddo.

c) Con acido nitrico a freddo dà intorbidamento pure assai intenso, che si comporta come il precedente.

d) Con acido picrico ovvero con ferro cianuro ed acido acetico dà intorbidamento manifestissimo, che a caldo non rischiara.

La sostanza proteica è adunque in totalità o quasi emoglobina (1).

(1) Richiamiamo qui l'attenzione su questo fatto notevolissimo, che, almeno in primo tempo tutti i proteici contenuti nell'urina erano emoglobina, e che a stretto rigore la presenza della siero-albumina e siero-globulina non era dimostrabile. Tale reperto è eguale a quello già verificato nella emoglobinuria da freddo (F. Franchini).

Nel sedimento urinario lungamente esaminato non si rintraccia un sol globulo rosso, ma un abbondante detrito amorfo, giallastro, in parte costituito da urati ed in parte riconoscibile per pigmento.

Il giorno seguente l'infermo si sfebbra totalmente. Viene praticata alle 9 una seconda iniezione di chinino. Le condizioni sono sempre gravi: al vomito persistente, sempre di aspetto biliare, si aggiunge singhiozzo frequente ed assai molesto. L'urina è scarsa, dello stesso aspetto e dà lo stesso reperto chimico e microscopico.

Il sangue, tratto dalla piega del gomito, coagula soltanto dopo qualche ora: lungamente centrifugato, mostra un plasma intesamente colorato in rosso cupo e un sedimento discretamente abbondante di globuli rossi ancora abbastanza ben conservati e colorati.

Proctoclisi in permanenza di soluzione glucosata.

Nei giorni successivi fino al 18 maggio le condizioni generali del paziente, con leggere alternative di miglioramento e peggioramento, si mantengono complessivamente sempre assai gravi. Permangono i soliti fatti. Soltanto l'urina si rischiara progressivamente e la emoglobina diminuisce sensibilmente. Inoltre il sangue riprende il suo potere normale di coagulazione. La febbre non si ripresenta.

Il 15 maggio alle ore 18 si pratica una iniezione endovenosa di novarsenobenzolo di cgr. 15, che l'infermo tollera bene. Si praticano oltre alle frequenti proctoclisi di soluzione glocusata, anche due fleboclisi di 500 gr. di siero fisiologico.

Le ripetute ricerche allo scopo di svelare parassiti malarici nel sangue hanno esito negativo. Una volta all'esame del sangue ripetutamente centrifugato col metodo di Blanchard e Lefrou, si riscontrano delle rare spirochete. L'esame del succo epatico ottenuto mediante puntura esplorativa il 18 marzo fu negativo, sia per la presenza di parassiti malarici, che per quella di altri protozoi, comprese le spirochete.

Sieroreazione di Wassermann negativa.

Le urine del 17 e 20 maggio hanno colorito aranciato, reazione alcalina o debolmente acida, contengono parecchia urobilina, tracce di acetone, di acido diacetico e il 0.50 per mille di sostanze proteiche che in parte hanno comportamento chimico identico a quelle dell'esame sopra riferito ed in parte anche si comportano come l'albumina. Nel sedimento pochi globuli bianchi, qualche cristallo di triplofosfato e masse granulari amorfe.

La ricerca delle spirochete nel centrifugato delle urine, più volte eseguita, è stata sempre negativa, e negativo è stato pure l'esame delle feci per la ricerca delle amebe o di altri protozoi: non spirochete o spirilli.

Il 18 maggio il paziente si aggrava ancor più: ha un breve collasso al mattino, la sera delira. Il ventre è più teso e più dolente, specie all'ipocondrio sinistro. Ha diarrea: singhiozzo e vomito persistente. Facies ippocratica. P. R. 100 regolare. Sempre più grave il 19 e 20 maggio: agitazione e delirio intensissimi. Respiro soporoso ad atti rari (13-15 al minuto). P. R. 80-90 regolari. Ancora negativa la ricerca del plasmodio malarico: negli strisci di sangue si notano numerosi eritroblasti ortocromatici e basofili, anisocitosi spiccata, lieve poichilocitosi. Qualche linea di febbre a tratti. Esame oftalmoscopico negativo.

Il 21 maggio l'infermo è in istato agonico. Respiro ancor più raro. Polso frequentissimo, quasi impercettibile: toni cardiaci deboli, ma netti. Ventre sempre teso. Riflessi tendinei appena provocabili. Fenomeno di Babinski a sinistra. Alle ore 17.30 avviene il decesso.

La sindrome caratteristica che l'infermo presentava, la provenienza di lui dall'Africa centro-meridionale ed infine le notizie dal malato stesso offerte sull'esistenza nei luoghi da lui abitati di una malattia simile della quale descrisse qualche sintomo e ci fornì alla meglio anche il nome; ci fecero pensare alla febbre biliosa emoglobinurica. Il compito diagnostico adunque, non ostante la novità della malattia per i nostri luoghi, fu abbastanza agevole; non

tanto però che non si dovessero in primo tempo dissipare alcuni dubbi intorno ad altre affezioni che sono o possono essere causa di emoglobinemia con emoglobinuria ed ittero. E fra queste, esclusa la forma tossica da chinino per la mancanza di precedenti, primeggiava la malaria.

Di fronte appunto a tale sospetto, cui non contrastava sufficientemente il reperto negativo del parassita nel sangue, urgeva intervenire con la cura chininica, i cui effetti parvero in primo tempo dar ragione all'ipotesi per la scomparsa repentina e definitiva della febbre, che succedette alla somministrazione dell'alcaloide. Ma le condizioni del paziente restavano ugualmente assai gravi, pur mantenendosi l'apiressia e mitigandosi i fenomeni di dissoluzione ematica; si aggiunsero anzi fatti morbosi nuovi, sì che si consolidò la certezza dell'esistenza di altra forma infettiva, senza peraltro che si potesse escludere la malaria, se non altro come elemento predisponente o coadiuvante: concetto questo ancora emesso da molti autori per la febbre biliosa emoglobinurica, come diremo anche in seguito.

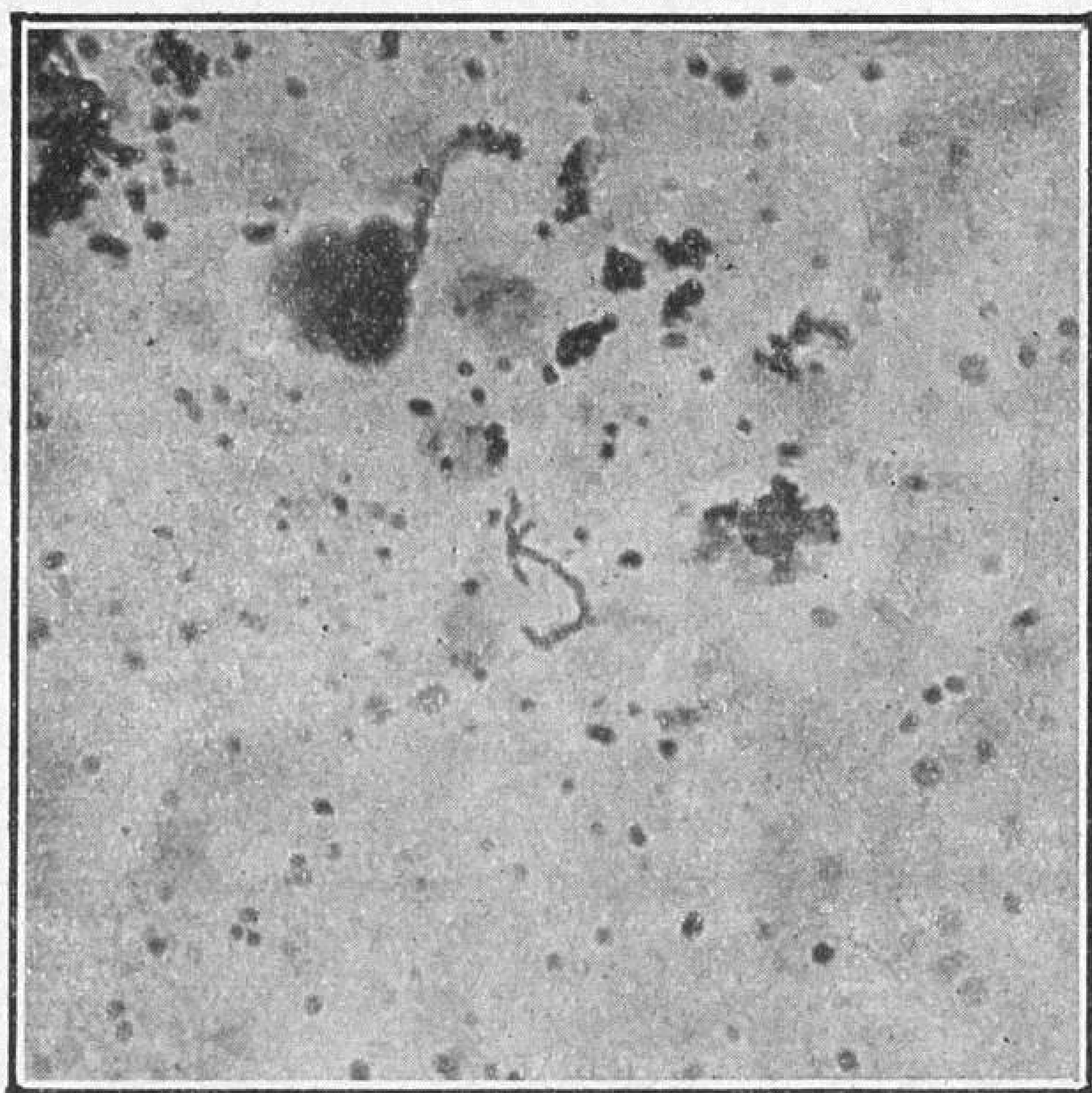


Fig. 2. — Spirochete nella milza dell'infermo. (Microfotografia).

Concretato così definitivamente il giudizio diagnostico, avemmo dall'autopsia la conferma della giustezza di esso, mentre non fu più sostenibile la coesistenza della infezione malarica, come si può dedurre dalla seguente esposizione del reperto medesimo.

Necroscopia. — All'esame parziale del cadavere eseguito 18 ore dopo la morte risulta quanto segue:

Pleurite lieve recente siero-fibrinosa sinistra, circoscritta specialmente al lobo superiore del polmone — Edema polmonare — Modico versamento pericardico giallognolo, torbido. Epicardio disseminato di emorragie puntiformi e ricoperto da stratificazioni fibrinose recenti, specie nella faccia posteriore e presso i grossi vasi. Miocardite degenerativa assai spiccata.

Milza notevolmente ingrandita, con qualche zona di perisplenite recente, molle al taglio, ricca di polpa di color vinoso, con scarsa proliferazione connettivale. Una piccola milza succenturiata, rinvenuta presso la coda del pancreas, ha gli stessi caratteri.

Fegato non molto ingrandito, molle, di colorito bruno pallido, di consistenza untuosa alla superficie di sezione, contenente scarso sangue. In qualche punto il connettivo è discretamente proliferato e la struttura lobulare evidente. Cistifellea straordinariamente ripiena di bile di colore piceo, den-

sissima, fino ad essere rappresa in masse della consistenza dello stucco, ma bene stemperabili. Vie biliari pervie.

Qualche emorragia puntiforme nella mucosa gastrica. Nefrite bilaterale acuta parenchimatosa. In qualche punto la sostanza corticale del rene ha colorito bruno, come pigmentato.

Nulla di specialmente notevole a carico degli altri organi, intestino compreso, se non una notevole anemia di tutti i tessuti.

Pezzetti di organo (fegato, milza, milza succenturiata, polmone e rene) sono stati fissati in formalina al 10 % ed in alcool assoluto. Con una parte di essi si sono fatte impregnazioni col nitrato di argento col metodo di Levaditi.

Nelle sezioni si sono viste rare spirochete e solamente in quelle della milza succenturiata.

Altri pezzetti furono inclusi in paraffina e le rispettive sezioni, colorate con ematossilina ed eosina per vedere specialmente le varie lesioni degli organi. I risultati sono stati i seguenti:

Rene. — Glomeruli poco presi: qua e là qualche piccolo deposito albuminoso e qualche sfaldamento della capsula dell'epitelio — Canalicoli: Fatti degenerativi intensi degli epiteli, che sono in diversi punti staccati dalla loro membrana basale, rigonfi, torbidi, spesso deformati con nucleo talvolta rimpicciolito e picnotico, talvolta invece ingrossato e pallido. In molti canalicoli l'epitelio è sfaldato a larghi lembi; nel lume dei tubuli si trova abbondantissimo detrito protoplasmatico, qualche globulo rosso, numerose cellule epiteliali in via di degenerazione. Non si osservano fatti di infiltrazione reattiva parvicellulare. — Pigmento: il pigmento brunastro è raccolto in piccole zolle nei vasi, nella parete di questi o nelle immediate vicinanze. Qua e là se ne vedono alcuni granuli anche nelle pareti dei canalicoli o nello spessore delle loro cellule ed epiteli di rivestimento. È raro osservare piccoli granuli già caduti nel lume dei tubuli, granuli che per lo più si trovano compresi nello spessore dei detriti cellulari. Tutti i vasi sono molto congesti e delle traccie di pigmento granulare si trovano anche, benchè molto raramente, in qualche glomerulo e precisamente nel gomito dell'ansa vascolare, non però mai caduto nella capsula.

Fegato. — Struttura omogenea nel senso che non c'è distinzione per quello che riguarda la cellula tra la parte centroacinosa e quella periferica. Le travate cellulari sono sconnesse tra loro, separate dai capillari molto iperemici. Cellule epatiche gonfie e torbide, però con nucleo ancor ben colorabile con varie gradazioni da cellula a cellula. In moltissimi di questi elementi epatici il protoplasma contiene pigmento giallo-bruno, con granuli così fini da non essere molto bene individualizzabili. Si accenna qua e là qualche fatto di infiltrazione parvicellulare. Non esiste un aumento molto forte del connettivo negli spazi interlobulari. I rami portali non sembrano alterati, e così dicasi dei grossi canali biliari. Il pigmento è quasi tutto contenuto nell'interno delle cellule epatiche.

Milza. — Iperplasia della polpa e forte iperemia. Focolai emorragici. Pigmento bruno sparso diffusamente in grande quantità in mezzo alle cellule della polpa. I follicoli non sono molto interessati dal processo. Spicca invece un forte ispessimento cronico del connettivo di sostegno.

Nel *polmone* il pigmento è a granuli fini, sparso diffusamente e con diversa abbondanza delle varie parti.

In nessuna delle sezioni degli organi suddetti, come del resto su nessuno degli strisci di milza, fegato e midollo osseo, praticati all'atto dell'autopsia, fu possibile svelare parassiti malarici di nessuna specie.

Esperienze sugli animali.

Due cavie adulte inoculate nel peritoneo il giorno 15 maggio ad ore 17 rispettivamente con un mezzo cmc. l'una e con un cmc. l'altra del sedimento dell'urina centrifugata del malato, sono morte entrambe nella notte. Alla necroscopia degli animali si è trovato un abbondante essudato peritoneale

rossastro. Il peritoneo era molto iniettato di sangue e così tutte le anse intestinali; il fegato era ingrossato con chiazze biancastre alla superficie; la milza era pure grossa. L'esame microscopico dell'essudato, del sangue preso dal cuore e degli strisci del fegato, della milza, del polmone e degli altri organi, ha mostrato solamente un cocco-bacillo in cultura pura. Negativa la ricerca delle spirochete.

Il giorno 16 maggio 1924 si inoculano nel peritoneo due giovani cavie col sangue centrifugato del malato, una con un cmc. di centrifugato e l'altra con mezzo cmc. (La tecnica usata fu quella delle centrifugazioni multiple usata da Blanchard e Lefrou per le spirochete e da Martin e Leboeuf e Roubaud per i tripanosomi). Su strisci del centrifugato si era visto tanto col Giemsa, quanto col metodo di Fontana-Tribondeau qualche rara spirocheta. Qualcuna di esse presentava spire poco accentuate; altre spire bene evidenti. Le spire erano in generale in numero di quattro. Tali spirochete misuravano da 6 a 9 μ. di lunghezza e 0.2-0.3 μ. di larghezza.

Il 19 maggio 1924 si inoculano due cavie ognuna con un cmc. di centrifugato dell'urina del malato.

Il 3 giugno una delle cavie inoculate il 19 maggio presenta alcuni noduli addominali duri e dolenti. L'altra presenta noduli piccoli della grandezza di un grano di miglio sparsi nell'addome. L'esame del sangue di dette cavie dà risultato completamente negativo per la spirocheta e negativo è pure l'esame delle orine. Il 7 giugno si punge un nodulo e si estrae del pus denso, che esaminato al microscopio mostra solamente numerosi cocchi. Il 9 la cavia muore.

All'autopsia presenta notevole dimagrimento ed aperto l'addome si nota un ascesso nella regione inguinale destra ed uno più in alto subito sotto lo stomaco. Non vi è liquido nel peritoneo: il fegato è grosso: la milza leggermente aumentata. L'esame del pus dà reperto di cocchi e lo striscio del sangue e dei diversi organi si mostra negativo per la ricerca della spirocheta.

L'esame del sangue e delle urine delle cavie inoculate con centrifugato del sangue il 16 maggio 1924, fatto a più riprese, è sempre stato negativo per la ricerca della spirocheta e negli animali non vi è alcun segno di itterizia.

Il 12 luglio 1924 si sacrifica la cavia inoculata nel peritoneo con un cmc. di centrifugato di sangue. Essa è apparentemente in discreto stato di nutrizione, ma alla sezione si trova che la cavia è dimagrata. Non esiste liquido nel peritoneo; il fegato è aumentato di volume e così la milza, ma in minor grado. Nulla di notevole a carico degli altri organi.

All'esame del sangue della cavia, in preparati colorati col metodo del Giemsa, ma meglio col metodo di Fontana-Tribondeau, abbiamo visto qualche rara spirocheta. Sono più spesso ricurve, con due o quattro spire larghe, qualche volta localizzate ad una sola estremità. Queste spirochete misurano in generale 8-10 μ. di lunghezza e 0.2-0.3 μ. di larghezza. Qualcheduna è leggermente ondulata, senza spire vere e proprie. Col metodo di Fontana le spirochete sono più grosse ed alquanto alterate nella loro forma e struttura.

Su strisci del fegato non abbiamo visto che delle rare spirochete.

Nulla negli strisci degli altri organi e nell'urina della cavia.

L'esame del sangue periferico dell'altra cavia inoculata con centrifugato del sangue e che non presenta sintomi clinici degni di nota, è stato più volte negativo.

La seconda cavia inoculata col centrifugato dell'urina è tuttora vivente ed in buone condizioni alla data del 3 agosto 1924. I piccoli noduli sparsi nell'addome sono indolenti e non aumentati di volume. L'esame del sangue e dell'urina per la spirocheta è sempre stato negativo.

***

Dall'esame del presente caso risultano dunque i seguenti fatti:

1) Si trattava senza dubbio di un caso di febbre biliosa emoglobinurica per i caratteri tipici dell'accesso svoltosi a Bologna. Inoltre il malato prove-

niva da una località del Congo Belga in vicinanza della Rhodesia, ove tale malattia è endemica.

2) L'esame di strisci del sangue, di strisci di materiale di puntura del fegato del malato avevano escluso la presenza di parassiti malarici: la necroscopia ha confermato tale reperto giacchè, come si disse, in nessun organo, neanche in numerosi preparati del midollo osseo, è stato possibile riscontrare parassiti malarici di nessuna specie. Vi era bensì la presenza di abbondante pigmento giallastro, la cui presenza nel nostro caso si spiegava benissimo anche indipendentemente da pregressa malaria o da malaria in atto, e cioè coll'acuta emolisi.

La febbre biliosa emoglobinurica è nota da molto tempo specialmente nell'Europa Orientale ed anche in Italia nelle regioni del mezzogiorno e nelle isole, dove casi furono descritti principalmente dal Tommaselli. Nel Continente Africano essa è endemica nel Congo, nel Senegal e in molte altre regioni, ma specialmente nella Rhodesia. In America essa è endemica nella parte centrale e meridionale; nell'Asia, in India e in altre regioni.

Fino a pochi anni fa non era messa in dubbio da alcuni l'intima connessione etiologica fra febbre biliosa emoglobinurica e malaria, specialmente malaria estivo-autunnale. Ed infatti nell'interessante lavoro di Stephens « Studies in Blackwater Fever » noi troviamo numerose statistiche fatte sia al Panama che in India e in altre regioni, in cui è evidente il reperto del parassita malarico nella grande maggioranza dei casi di detta malattia.

È vero che alcuni autori, come Cristophers e Bentley danno molta importanza al pigmento nei leucociti per la diagnosi di malaria. Lo Stephens stesso ed altri autori hanno notato che nei casi di febbre biliosa emoglobinurica in cui erano stati riscontrati parassiti malarici, questi rapidamente scomparivano e per questo gli autori davano importanza anche alla sola presenza di pigmento nei globuli bianchi. Ma è evidente che, specialmente in rapporto a tale malattia in cui vi è una distruzione grandissima ed acuta di globuli rossi con formazione di pigmento che può essere fagocitato facilmente da leucociti, la presenza di leucociti conteneti pigmento non può bastare per fare diagnosi di malaria.

Da statistiche di Deeks e James nel 1911 e da quelle di Lovelace nel 1913, risulta che la terzana estivo-autunnale si accompagna più frequentemente alla febbre biliosa emoglobinurica della terzana-primaverile. Non sarebbe stata riscontrata la presenza di tale malattia con la quartana.

In sedici casi notati dal Lovelace di febbre quartana, mai si è riscontrata la febbre biliosa emoglobinurica, laddove in 5988 casi di febbre estivo-autunnale si è trovata in 87 casi; in 2760 casi di terzana primaverile si ebbero 74 casi ed in infezioni miste delle due terzane su 391 casi si è verificata la febbre biliosa emoglobinurica in 17 casi.

Le statistiche di Decks e James danno una percentuale molto più elevata delle precedenti per quanto riguarda la terzana estivo-autunnale in confronto alla terzana primaverile.

Ma, come abbiamo accennato più sopra, specialmente in questi ultimi anni, in seguito alle belle ricerche sulla febbre gialla e sulla febbre itteroemorragica, malattie che, specialmente la prima, anche clinicamente hanno parecchi punti di contatto con la febbre biliosa emoglobinurica, sono incominciati a sorgere dubbi sulla eziologia di quest'ultima forma morbosa e special mente sul fatto che essa dovesse essere sempre ed esclusivamente determinata dal plasmodio malarico.

Stephens e Christophers dopo lunghi studi sulla febbre biliosa emoglobinurica concludono che la « blackwater fever is malarial in origin but is not simply an attack of malaria, but occurs only in those who are in a condition induced by repeated malarial infection lasting over a certain time ».

J. G. Thomson in numerosi interessanti lavori fatti nella Rhodesia del Sud, dove i casi di febbre biliosa emoglobinurica non sono rari, conclude che vi è una relazione stretta tra malaria cronica da plasmodium falciparum e febbre biliosa emoglobinurica.

Ma accanto a queste affermazioni dei su citati autori inglesi, altre ve ne sono che, pure ammettendo che la malattia in questione si accompagni con una certa frequenza colla malaria, tuttavia questa ultima non ne sia od almeno non ne sia sempre l'origine. Le ricerche di Ashburn, Vedder e Gentry, quelle di Cok e Schüpfer hanno dimostrato delle spirochete, ed anche in casi in cui non esisteva malaria. Noc ed Esquier hanno dimostrato, in un caso mortale, numerose spirochete nel fegato. Blanchard e Lefrou, usando ripetute centrifugazioni del sangue di malato, hanno potuto vedere delle spirichete. Tali spirochete qualche volta sono state inoculate a delle cavie, in cui hanno provocato un quadro simile a quello della febbre biliosa emoglobinurica. Così Van Hoof ha ritrovato spirochete simili a quelle di Blanchard e Lefrou in tre casi, usando lo stesso procedimento di centrifugazione del sangue. Le spirochete non furono invece da lui rinvenute nelle urine, nè riuscì la inoculazione agli animali da esperimento.

Quanto alla coltivabilità di tali spirochete, finora le esperienze fatte non sono state dimostrative, anche probabilmente per difetto di tecnica.

Il caso da noi sopra descritto si presenta per più punti interessante in quanto che non vi è dubbio che si sia trattato di un caso di febbre biliosa emoglobinurica sia per i caratteri clinici, esami di urina compresi, sia pel fatto che il malato proveniva da una regione del Congo Belga ove tale forma è sicuramente endemica. Ma l'interesse deriva dal fatto che dal reperto necroscopico completo, dall'esame microscopico dei preparati del sangue, degli strisci dei vari organi e dall'esame istologico degli stessi, abbiamo potuto escludere in maniera assoluta la presenza di plasmodi malarici.

Abbiamo potuto trovare invece sia nel sangue del malato, come nei preparati di milza delle rare spirochete. Le spirochete del sangue si sono trasmesse ad una cavia (1).

(1) È da notarsi che le cavie inoculate, esaminate ripetutamente prima dell'inoculazione, non avevano rilevato la presenza di spirochete. Del resto in ricerche fatte antecedentemente in numerose cavie, non abbiamo mai potuto trovare spirochete.

Che non si tratti di pseudospirochete è dimostrato sufficientemente dal fatto che tali formazioni non sono state mai viste da noi in cavie non inoculate nè ad esempio negli strisci o nei preparati istologici degli altri organi del malato, fatti con gli stessi metodi e con la stessa tecnica di quelli in cui il reperto era positivo. Non si tratta poi, ad esempio, della spirocheta pallida, perchè oltre alla morfologia differente da questa, nessun segno vi era di pregressa lue nel malato e la siero reazione di Wassermann era stata negativa.

Quindi, in accordo con le ultime ricerche, specialmente di autori francesi, noi possiamo concludere che in un caso tipico di febbre biliosa emoglobinurica, corredata anche dal reperto anatomico, abbiamo trovato la presenza di rare spirochete, mentre abbiamo potuto escludere la contemporanea esistenza di plasmodi malarici.

***

Porgiamo vive grazie al chiarissimo prof. Filippo Franchini, primario dell'Ospedale Maggiore il quale ci ha gentilmente concesso lo studio e la pubblicazione del caso clinico.

Bologna, agosto 1924.

BIBLIOGRAFIA.

BLANCHARD et LEFROU. *Présence de spirochètes dans le sang d'Européens atteinte de fièvre bilieuse hémoglobinurique — Le problème étiologique de cette spirochétose.* Bull. Soc. Path. Exot., 1922, pag. 699.

FRANCHINI F. *Intorno ad alcune proprietà dell'urina di tre emoglobinurici.* Bullettino delle Scienze Mediche, Bologna, 1913, pag. 359.

ID. *Ancora sulle proprietà dell'urina in alcuni emoglobinurici.* Bull. Scienze Med. Bologna, 1913, pagg. 408-433.

LEFROU. *Considérations sur la pathogénie de la fièvre bilieuse hémoglobinurique.* Bull. Soc. Path. Exot., 1924, pag. 218.

STEPHENS. *Studies in Blackwater Fever.* Annals of Tropical Med. and Parasit., vol. VII, n. 4, dicembre 1913.

J. G. THOMSON. *The Commun Occurrence of Pseudospirochaetes in the Blood of Blackwater Fever cases.* The Journal of Tropical Medicine and Hygiene, 1° agosto 1923.

VAN HOOF. *Spirochètes dans des accès de bilieuse hémoglobinurique chez des Européens au Congo Belge.* Bull. Soc. Path. Exot., 1924, pag. 291.

RIVISTE SINTETICHE

L'epifisi.

RIVISTA RIASSUNTIVA.

per il dott. S. ANDRIANI, aiuto presso l'Istituto di Patologia generale e Batteriologia del l'Università di Ferrara.

RICORDI ANATOMICI.

L'*epifisi* (επί, sopra; φύω, spingo: sporgenza superiore, per distinguerla dalla sporgenza inferiore o ipofisi), chiamata anche *pineale* per la sua rassomiglianza al frutto di un pino e anche *conarium* per l'antica terminologia greca di κωναριον, è un piccolo organo che fa parte della massa encefalica.

Conosciuta già da Galeno, che ne determinò i rapporti con le vene che da lui prendono nome, e menzionata anche da Oribasio, Bauhino, Silvio, Warthon, di essa diede la prima esatta descrizione il Diemerbroeck, e poscia una più particolareggiata il Bichat.

Essa, nell'uomo, è situata sotto l'orletto del corpo calloso, fra i due tubercoli quadrigemini anteriori che le formano una specie di letto, ed è avvolta posteriormente e inferiormente dalla pia meninge, e superiormente dalla tela coroidea. Ha una base ed un apice. Con la base essa s'impianta, per mezzo di un corto peduncolo, nella parte posteriore del 3° ventricolo, la cavità del quale prolungandosi nel peduncolo stesso fino all'estremo prossimale dell'epifisi, forma un diverticolo che va sotto il nome di *recesso pineale;* mentre si dà il nome di *recesso sopra-pineale* ad un altro diverticolo, parimenti del 3° ventricolo, situato al di sopra dell'epifisi, e limitato dalla tela coroidea e dalla superficie dorsale dell'epifisi stessa, sul cui terzo medio e posteriore la tela coroidea s'inserisce. L'apice, acuminato o smusso, è unito mediante un cordone fibro-vascolare, costituito dai foglietti piali, dalla tela coroidea e da alcuni vasi, alla dura madre vicina.

Dall'epifisi si staccano dei prolungamenti, costituiti di fascetti midollari, che la mettono in connessione con le parti vicine. Fra essi sono notevoli, per lo sviluppo e per i rapporti, gli anteriori o *habenulae*, che partendosi a guisa di redini dalla lamina superiore della base, ove sono riuniti dalla *commissura habenularum*, si portano in avanti, decorrono medialmente a quella porzione del talamo ottico conosciuta sotto il nome di trigoni delle habenulae, costeggiano il talamo, e giunti all'estremità di esso si fondono con i pilastri anteriori del trigono e con essi discendono nella sostanza grigia della base del cervello. I prolungamenti medi, non sempre ben visibili, si distaccano anch'essi dalla lamina superiore della base, decorrono lungo le superfici laterali del peduncolo, si portano lateralmente e si sperdono nei talami ottici. I prolungamenti inferiori, talora poco apprezzabili, si distaccano invece dalla lamina inferiore della base, decorrono lungo le pareti del 3° ventricolo, passando avanti la commessura bianca posteriore, e si portano anch'essi nei talami ottici.

EMBRIOLOGIA, FILOGENESI, SVILUPPO.

L'epifisi si sviluppa dalla volta del cervello intermedio in forma di un diverticolo. Essa fa parte di un gruppo di formazioni connesse alla volta del cervello anteriore e che sono la *parafisi* che appartiene al telencefalo, *l'organo parietale* e *l'organo epifisario* che appartengono al diencefalo.

Tali formazioni, secondo alcuni, corrispondono ad antichi organi sensoriali pari, situati sulla volta del cervello anteriore, fra i quali si trovano anche gli occhi. Tranne questi, che, sospinti ventralmente, hanno conservato la loro simmetria originaria, gli altri organi di questa regione si sono fusi sulla linea mediana, lasciando scorgere talvolta le tracce del loro dualismo originario [Testut]. Di queste parti la più sviluppata nell'uomo è l'epifisi, mentre la parafisi si riduce ad una specie di plesso coroideo precocemente atrofico, e dell'organo parietale non v'è che qualche vestigia. Esso invece è bene sviluppato in alcuni Rettili, e ciò ha fatto pensare che l'epifisi non fosse che un occhio visivo impari, analogo all'occhio parietale di alcuni Invertebrati e al quale si potesse dare nome di occhio pineale: quest'occhio poi durante la filogenesi si sarebbe reso atrofico negli altri ordini dei Vertebrati e anche nei Mammiferi e nell'uomo [Rabl-Rückhard, Ahlborn, De Graaf, Peytoureau, Cionini]. Ricerche successive hanno dimostrato l'inesattezza di tale opinione [Béraneck, Studnicka]. L'organo parietale, come si è detto, si sviluppa in maniera indipendente dall'epifisi, da un abbozzo particolare situato al davanti dell'estroflessione epifisaria: di esso si può trovare qualche reliquato in alcuni mammiferi [Cutore, Chiarugi] e anche nell'uomo [Cionini, Marburg].

Nell'uomo le ricerche embriologice hanno fatto conoscere che l'epifisi comincia a svilupparsi verso la 5ª settimana della vita intrauterina [His] in forma di una estroflessione cava del tetto del cervello intermedio. Nei feti di tre mesi, quando il corpo calloso non è ancora sviluppato, essa si presenta come un diverticolo cavo con un solco sagittale alla sua superficie, quasi accenno alle due metà laterali dalle quali risulta originariamente [Kollmann]. Quando il corpo calloso compare, al 5° mese, l'epifisi sopravanza ancora il cercine di esso e si presenta piccola, sferica, gelatinosa, liscia, impiantata direttamente sul diencefalo [Cutore]. Solo al 7° mese essa viene coperta dal cercine del corpo calloso [Kollmann, Cutore] e ha ancora un aspetto gelatinoso, è rotondeggiante ed è priva di peduncolo. Tale aspetto conserva ancora alla nascita e per i primi anni di vita [Cutore].

Il peso di essa alla nascita è di gr. 0,007; si aggira fra 0,010 e 0,060 nel primo anno di vita; varia fra 0,007 e 0,093 nei primi quattro anni di età [Cutore]; nell'età adulta raggiunge il peso medio di 0,20 [Romiti].

I diametri di essa, fra i 3 e 4 anni di età, sono di mm. 3,5 il longitudinale; di mm. 5,0 il trasverso; di mm. 3,5 l'antero-posteriore. Nell'età adulta questi diametri sono rispettivamente di mm. 9-10 il longitudinale; di mm. 5-7 il trasverso; di mm. 4-5 l'antero-posteriore [Cutore]. La forma di essa rotondeggiante nella vita intrauterina e nei primi anni di vita, si presenta fusata nell'età adulta e losangica nell'età inoltrata [Cutore].

ANATOMIA COMPARATA.

L'epifisi esiste in quasi tutti i vertebrati, pur differendo nella forma, nella struttura, nello sviluppo. Nei Ciclostomi (Petromyzon fluviatilis) essa è bene appariscente ed è costituita di tre parti: la parte prossimale, più piccola, s'insinua nell'incisura mediana del tetto del prosencefalo, la mediana s'innalza al di sopra di questa incisura, la distale, più voluminosa, si applica contro la parete della volta del cranio.

Nei Pesci è anche bene manifesta. Nei Teleostei (Pesca fluviatilis) essa si eleva sulla faccia superiore del cervello intermedio in forma di tubo allungato e sottile; si stacca dal cervello fra il prosencefalo e i lobi ottici con il cui tetto prende rapporti, rimonta obliquamente in alto verso la volta del cranio e termina in una infossatura con un rigonfiamento cavo circondato di abbondante pigmento. Anche nei Ganoidi e nei Selaci l'epifisi ha forma tubulare allungata, bene sviluppata, mentre nei Dipnoi essa è ridotta.

a un sacco epiteliale, che s'innalza sul cervello intermedio, senza raggiungere mai il cranio.

Negli Anfibi essa si presenta in forma di diverticolo sottile, quale evaginazione del talamencefalo. Negli Urodeli rimane limitata nel cranio osseo, mentre nelle larve degli Anuri si estende assai fino a raggiungere con la sua porzione terminale il livello della pelle; più tardi però si riduce e resta limitata nella cavità cranica. Nei Gimnofioni è ancora più ridotta.

Nei Rettili essa si presenta come una evaginazione conica staccantesi dalla parete dorsale del talamencefalo e volgente verso la volta della scatola cranica. Nei Sauri offre delle particolarità degne di nota. Essa si compone (Lacerta ocellata) di due parti bene distinte: il tubo epifisario e l'organo parietale. Il tubo epifisario, di forma conica, è composto di due canali addossati l'uno all'altro, di cui l'anteriore molto sinuoso si continua inferiormente nei plessi coroidei dei ventricoli laterali, e il posteriore termina in una cavità allungata che si applica contro la volta del cranio. L'organo parietale è collocato al di sotto delle meningi e si presenta come una capsula appiattita dall'alto in basso. Esso offre in alcune specie (Hatteria punctata) i caratteri di un organo visivo impari, a cui si è dato il nome di occhio parietale.

Negli Uccelli l'epifisi è bene sviluppata: si può notare in essa una parte prossimale allungata e impiantata sulla parte superiore del cervello intermedio, e una parte distale più voluminosa, aderente alla dura meninge.

Nei Mammiferi l'epifisi è sempre bene sviluppata.

Essa varia nella forma e nelle dimensioni nei diversi ordini, e anche nelle diverse specie. Nei Marsupiali si presenta rotondeggiante [Condorelli]. Rotondeggiante è pure in alcuni Artiodattili (capra), mentre in altri è allungata (bue), o fusiforme (maiale). Nei Perissodattili è in alcuni di forma sferica (cavallo), in altri di forma conica (mulo), in altri ancora di forma olivare (asino). Nei Rosicanti si va dalla forma allungata e rigonfia all'estremo distale nel coniglio, sì da giustificare l'antica denominazione di *penis cerebri* data all'epifisi, a quella conica allungata della cavia, e a quella a bacchetta di tamburo del topo albino. Negli Insettivori (riccio) l'epifisi si presenta in forma di un'esile lamina triangolare. Nei Carnivori (cane, gatto) essa ha la forma ovoidale o sferica [Cutore]. Nei Primati (scimpanzè) essa fu trovata reniforme [Möller].

Anche il peso e il volume sono variabili. È piccola nei Marsupiali; è piccola nei Rosicanti (gr. 0,010 nel coniglio; 0,002 nel topo), nei Carnivori (gr. 0,080 nel cane) e negli Insettivori. Presenta maggiori dimensioni e peso negli Artiodattili (gr. 0,350 nel bue), nei Perissodattili (gr. 0,860 nel mulo; 0,520 nell'asino; 0,440 nel cavallo) e nei Primati (gr. 0,22 nell'uomo [Cutore].

Non v'è rapporto fra volume e peso della massa encefalica e volume e peso dell'epifisi. Il mulo che ha una massa encefalica tre volte minore di quella dell'uomo, ha un'epifisi quattro volte maggiore. Si può stabilire un indice epifisario facendo il rapporto fra il peso della massa encefalica e il peso dell'epifisi. Da un massimo di 0,20 nel mulo si va ad un minimo di 0,01 nell'uomo e di 0,005 nel cane [Cutore].

ISTOLOGIA.

L'epifisi nell'uomo è costituita da un involucro connettivale e dal parenchima, sostenuto da uno stroma.

L'involucro connettivale o capsula, manda delle propaggini che si addentrano nel parenchima dividendolo in tanti lobuli. Questi sepimenti connettivali non si fermano

solo a delimitare i lobuli, ma penetrano dentro di essi formando delle reti intralobulari a maglie ora strette ora più grosse [Achucarro e Sacristan]. Commiste con le fibre connettivali, nei sepimenti, si trovano anche delle fibre elastiche [Cutore] e delle fibre nevrogliche [Biondi]. Nella capsula connettivale e nei sepimenti decorrono i capillari sanguigni, abbondanti, e i vasi linfatici. In vicinanza dei vasi si incontrano spesso delle grosse cellule, a contenuto granulare basofilo, con nucleo piccolo rotondeggiante, di aspetto simile alle Mastzellen [Cutore, Krabbe, Biondi], e non è raro incontrare anche, sebbene più scarsamente, delle altre cellule più piccole, rotonde od ovalari, a contenuto protoplasmatico acidofilo [Galasescu e Urechia, Costantini] e altre ancora offrenti i caratteri tintoriali e citologici delle Plasmazellen [Pende]. Caratteristiche sono poi in questa regione alcune cellule speciali, di forma poliedrica o elissoidale, in netto rapporto con i vasi, ricche di pigmento giallo o verde-bruno, disseminato in forma di granuli nell'interno di esse, sì da conferire loro un aspetto granuloso [Pende].

Il parenchima è costituito di cellule e di fibre.

Le cellule si possono dividere in cellule pineali, cellule nevrogliche, cellule nervose [Krabbe].

Le cellule pineali, le più numerose, sono di forma poliedrica o rotondeggiante, a protoplasma scarso, e debolmente colorabile, con spiccate affinità basiche: il nucleo è grande, rotondo, vescicoloso, provvisto di nucleoli e di membrane nucleari. Nel citoplasma si rinvengono granuli di pigmento giallo-bruno, interpretati come elementi di secrezione [Dimitrowa, Cutore, Krabbe, Biondi] e granuli di lipoidi [Polvani, Frigerio, Biondi]. Nei nuclei sono state descritte delle inclusioni speciali, in forma di sferule, ritenute da alcuni quali prodotti di secrezione [Dimitrowa, Polvani, Krabbe], da altri come fatti regressivi [Achucarro e Sacristan].

Le cellule nevrogliche, più scarse, sono di forma stellata, con prolungamenti lunghi, ramificati, costituenti un intreccio quale si osserva nel tessuto nevroglico [Cionini, Weigert, Dimitrowa, Zancla, Polvani, Krabbe, Biondi], pur conservando essi alcunchè di caratteristico sia per le terminazioni talvolta claviformi, sia per i rapporti che essi prendono con il connettivo [Biondi].

Questi due tipi cellulari, pineali e nevrogliche, sembra abbiano una stessa identità morfologica [Dimitrowa, Zancla, Achucarro e Sacristan, Pende] essendo ritenute le prime, cellule nevrogliche di natura protoplasmatica, a tipo embrionale, sprovviste di prolungamenti, con aspetto epitelioide e più vicine nel differenziamento all'epitelio del tubo midollare primitivo da cui derivano; le seconde, cellule nevrogliche a tipo fibroso con differenziazione verso i caratteri della nevroglia adulta.

Le cellule nervose, scarsissime, non sono ancora bene precisate, nè da tutti è ammessa la loro presenza nel parenchima dell'epifisi. Esse pare abbiano caratteri morfologici speciali. Si sono descritte cellule con corpo lobulato, grande, provvisto di prolungamenti nodosi, ramificati, spessi [Achucarro e Sacristan] o terminanti a clava [Krabbe], e cellule grosse con corpo ampio, con nucleo ovale e voluminoso, o piccole con numerosissimi prolungamenti [Walter].

Le fibre del parenchima sono costituite dai numerosi prolungamenti della nevroglia [Cionini, Weigert, Dimitrowa, Zancla, Anglade e Ducos, Cutore, Biondi]. In alcune regioni queste fibre sono numerose e formano un ricchissimo intreccio, specialmente nelle pareti del peduncolo e nella periferia della superficie inferiore dell'epifisi. Essi possono talvolta costituire in questa regione delle vere placche nevrogliche [Marburg]. Oltre le fibre della nevroglia vi sono anche delle fibre mieliniche di origine centrale, che mettono l'epifisi in connessione con le parti vicine dell'encefalo [Luscka, Sappsey, Hagemann, Meynert, Cionini, Favaro, Cutore]. Esse nel periodo fetale e nei primi anni di vita si estendono in tutto o quasi tutto l'organo, successivamente decorrono solo nella parte

inferiore di esso, disperdendosi nelle pareti del peduncolo [Cutore]. Sono distinte in fibre pineali superiori e in fibre pineali posteriori [Favaro]. Le prime provengono dai gangli habenularum e principalmente dalle teniae thalami, contraggono rapporti con i trigoni delle habenulae e con la commessura superiore e con decorso ascendente si portano alla parte superiore del peduncolo epifisario. Le seconde provengono dalla lamina quadrigemina e dal talamo ottico, attraversano il tratto intermedio, passano ventralmente alla commessura posteriore e con decorso obliquo si portano alla parete inferiore del recesso pineale.

Tanto nel parenchima, nell'interno dei lobuli, quanto nel connettivo interlobulare si trovano delle piccole concrezioni calcaree, talvolta numerose e fini come sabbia (*acervulus cerebri*), di colorito grigio verdastro, costituite di carbonato e glicerofosfato di calcio e di magnesia.

Nei Mammiferi la costituzione anatomica dell'epifisi non differisce sostanzialmente da quella dell'uomo. Alcuni dettagli sono in essi meglio definiti, forse per la facilità di procurarsi del materiale opportuno: alcune differenze riscontrate sono anche degne di rilievo. Il connettivo in alcuni ordini è molto sviluppato (artiodattili, perissodattili); nel connettivo di alcuni di essi, come nel bue, sono state riscontrate anche fibre muscolari striate [Nicolas, Dimitrowa]. Nel vitello è stato riscontrato un particolare *corpo prepineale* munito di un fascio nervoso nettamente circoscritto, ritenuto analogo dell'organo parietale [Cutore]. Anche le cellule pigmentifere in alcuni ordini (perissodattili) sono molto abbondanti, e nel cavallo oltre ad alcune cellule perivascolari speciali, molto ricche di pigmento e provviste di lunghe e robuste ramificazioni [Flesch, Dimitrowa, Cutore], si riscontrano anche delle masse isolate, giallo-brune, formate di più sferule incluse in una sostanza fondamentale omogenea e cristallina [Flesch]. In alcuni animali, specialmente nel riccio, ma anche nel cane, nel gatto, nel bue, nel montone, le cellule del parenchima si aggruppano in forma di cordoni o tubuli o vescicole, rivestite internamente di cellule ad aspetto epiteliale, poliedriche, cubiche o cilindriche, con nucleo intensamente colorabile [Dimitrowa, Cutore]. Nel coniglio è notevole la presenza di tronchi simpatici che si accompagnano ai vasi provenienti dalla tela coroidea, e che con tutta probabilità rappresentano rami di fibre del ganglio cervicale: essi arrivati nello spessore dell'epifisi si staccano dai vasi e si risolvono in un ricco plesso, le cui fini terminazioni si applicano sulle cellule dell'organo a somiglianza di quanto avviene nel pancreas e nelle ghiandole salivari [Cajal]. Nello stesso animale sono state descritte speciali cellule sferoidali ed irregolari, provviste di un certo numero di espansioni divise o biforcate, le quali terminano con un granulo o un ammasso citoplasmatico arrotondato, simili ai corpuscoli nervosi interstiziali delle ghiandole [Cajal]. Nel topo, nel gatto, nello scimpanzè, le cellule di rivestimento del recesso pineale, specialmente nella commessura posteriore. sono molto sviluppate in altezza, provviste di probabili ciglia, con nucleo a bastoncino, aggruppate talvolta in forma di isole o invaginate nei tessuti sottostanti: nel loro insieme rappresenterebbero *l'organo sub-commessurale* sviluppato nei vertebrati inferiori e presente in tutti i vertebrati dai Ciclostomi ai Primati [Dendy e Nicholls].

Le concrezioni calcaree mancano nel cane, nel gatto, nel maiale, nel coniglio; sono scarse nel bue, nel cavallo, nel mulo [Cutore].

Negli altri Vertebrati la struttura dell'epifisi offre qualche particolarità degna di nota. Così negli Uccelli è notevole la costituzione tubulare di essa: si rinvengono delle vere ghiandole tubulose con struttura epiteliale; nell'interno di essa esiste un vero plesso coroideo, e numerosi vasi sanguigni irrorano la sua porzione distale.

Nei Rettili i due canali di cui essa è composta sono variamente conformati: l'anteriore ha le pareti costituite di cellule rotonde e cilindriche ed è ricco di vasi, il posteriore è formato di più ordini di cellule, piccole, rotonde. L'organo parietale è formato nella sua parte dorsale di cellule cilindriche recanti alla loro base un nodo ovalare:

essa è stata omologata al cristallino; la parte ventrale reca nel suo interno due o tre strati di cellule a grossi nuclei ovali con la superficie fortemente pigmentata: essa è stata omologata alla retina. Negli Anfibi l'epifisi è formata da un ammasso cellulare, da tessuto connettivo e da gocciole di grasso; nei Pesci da tessuto epiteliale; nei Ciclostomi da pareti cellulari variamente costituite e da un nodo gelatinoso, nel cui interno si osserva una fine trama fibrillare, risultante da un confuso aggregato cellulare analogo a quello del corpo vitreo dell'occhio.

FISIO-PATOLOGIA.

Le cognizioni sulla funzione dell'epifisi sono tutt'affatto recenti. Fino a pochi anni fa essa era ancora definita un corpo enigmatico [Van Geuchten], e prima delle ricerche sperimentali instituite su di essa le opinioni più disparate erano corse sulla sua funzionalità, e anche le più fantastiche. Così essa fu considerata come la sede dell'anima [Descartes] e fu creduta anche come una specie di valvola che servisse a chiudere gli spiriti del 4° ventricolo, o come uno staccio per il quale passasse lo spirito animale [Dancan]; se i pori di questo staccio rimanevano occlusi da concrezioni calcaree lo spirito non potendo più passare generava la pazzia [Gunz]. Ma di contro a queste concezioni trascendentali vi furono delle opinioni, che se sono apparse erronee, risultavano tuttavia dalla osservazione di fatti, sebbene inesattamente valutati. Essa fu ritenuta come un sostegno del plesso coroideo [Real Columbi], come un tampone destinato a chiudere e aprire l'acquedotto di Silvio [Magendie], come un rappresentante o un supplemento del cervelletto nel cervello [Burdach], come un organo linfatico [Henle], come un ganglio cerebrale [Darkschewitsch], come un'appendice connettivale del cervello [Kraushaar], come un organo di senso destinato a percepire i cambiamenti di temperatura del corpo [Flesch], come un organo visivo atrofico [Rabl-Rückhard, Ahlborn, De Graaf, Spencer, Peytoreau, Cionini].

La natura ghiandolare dell'epifisi, riconosciuta già da Galeno e da Bahuino, è oggi acquisita alle nostre conoscenze. Le ricerche istologiche istituite già sulla volta del diencefalo di alcuni vertebrati [Galeotti], avevano dimostrato come gli organi da essa originantisi, e quindi anche l'epifisi, contengono elementi epiteliali in cui sono manifesti dei fenomeni secretori. Con meccanismo identico a quello di altri epiteli secernenti, nell'interno dei nuclei di tali cellule si formano dei granuli di pigmento, che successivamente escono dal nucleo e si spargono nel citoplasma [Galeotti]. Cellule pigmentarie ricche di granuli sono state riscontrate nell'epifisi dei Mammiferi e dell'uomo; nell'epifisi di quest'ultimo è stata anche constatata una migrazione di granuli di pigmento dal nucleo al protoplasma [Krabbe] e anche un particolare sistema di canalizzazione a tipo ghiandolare [Loewy]. La struttura ghiandolare è bene evidente nell'epifisi degli Uccelli e di alcuni Mammiferi giovani, specialmente nei Rosicanti (Sarteschi). Nel coniglio anzi si può riscontrare una distribuzione di tronchi nervosi simpatici a tipo ghiandolare [Cajal] e delle cellule simili ai corpuscoli interstiziali nervosi delle ghiandole [Cajal]: nello stesso animale, con la colorazione vitale, possono vedersi dei prodotti cellulari a tipo secretorio [Biondi]. Anche nell'embrione umano la disposizione tubulare epiteliale dell'epifisi parla per la sua natura ghiandolare [Dimitrowa].

Ma la funzione espressamente ghiandolare dell'epifisi, quale organo a secrezione interna, parrebbe essere stato messo in chiaro da esperimenti molto recenti. Se si asporta a dei polli giovani l'epifisi, si è visto che essi presentano un esagerato e precoce sviluppo delle ghiandole sessuali e dei caratteri sessuali secondari: i testicoli dei polli epifisiectomizzati hanno un peso maggiore di quelli di controllo e le loro creste sono più voluminose [Foà, Clemente]. Se si opera inoltre su pulcini di 3-5 settimane, si vede che

anche in questi, dopo un temporaneo arresto di sviluppo consecutivo all'atto operatorio, si ha un accrescimento rapido e una precocità di sviluppo sessuale rispetto ai controlli [Foà]. Anche nei mammiferi (cane, coniglio), dopo l'asportazione dell'epifisi si ha un precoce accrescimento somatico [Sarteschi]: nella cavia è stata notata un'evidente ipertrofia testicolare [Horrax]. Le femmine dopo l'asportazione dell'epifisi mostrano una tendenza anticipata alla fecondazione [Horrax], possono rimanere ugualmente gravide [Sarteschi, Clemente], e il feto può dimostrare in questo caso precocità nell'accrescimento [Clemente]. Nell'uomo, la distruzione dell'epifisi nell'età infantile, che si avvera per opera di tumori che s'impiantano su di essa, porta ugualmente alla manifestazione di uno sviluppo precoce dei caratteri sessuali primari e secondari: si ha sviluppo esagerato degli organi genitali, maturità sessuale, ipertricosi, accrescimento rapido e regolare del corpo [Oestreich e Slavych, Gutzeit, Ogle, Marburg, Frankl-Hochwart, Pellizzi].

L'epifisi esplicherebbe quindi un'azione sulla sfera genitale, e gli ormoni da essa secreti avrebbero un'azione inibente sullo sviluppo sessuale, che si sveglierebbe precocemente quando la sua funzione viene a mancare, con l'ablazione negli animali, e in condizioni patologiche nell'uomo. In questo normalmente all'epoca della pubertà, si avrebbe un'involuzione dell'epifisi con regressione delle cellule parenchimali [Marburg] o una trasformazione della sua attività, come sembra più verosimile [Pende], tanto più che vedute recentissime la pongono fra le ghiandole permanenti, non suscettibile di involuzione spontanea [Clemente].

Questo modo di vedere è però contraddetto dalle ricerche di altri sperimentatori. L'asportazione dell'epifisi nei conigli [Exner e Boese], nei cani [Bield, Dandy], nei topi [Kolmer e Löwi], nei gallinacei [Christea], non ha dato luogo ad alcun fenomeno che parlasse per uno sviluppo sessuale precoce, nè che deponesse per una lesione di una funzione vitale.

Per altro, in maniera inversa, per quanto con risultati divergenti, una correlazione funzionale fra epifisi e ghiandole sessuali sarebbe apparsa mediante l'ablazione dei genitali. In gatti maschi e femmine, castrati in tenera età, l'esame dell'epifisi ha rivelato, dopo 7-8 mesi dell'avvenuta castrazione, una rarefazione delle cellule parenchimali, con segni evidenti di atrofia dell'organo [Biach e Hulles]. In conigli maschi e femmine, castrati in età molto giovine, fu riscontrata nell'epifisi dopo 1-7 mesi dalla castrazione, un'ipertrofia cellulare e una iperattività secretoria [Pellegrini]. Nel bue castrato, l'epifisi fu riscontrata di peso inferiore a quella di un bue normale e le cellule del parenchima apparvero rarefatte [Pende]. Nei ratti castrati in tenera età, fu riscontrato nelle cellule dell'epifisi aumento dei lipoidi e di elementi mitocondriali [Ruggeri]. Reperti assolutamente negativi diede l'esame dell'epifisi in giovani topi castrati [Kölmer e Löwi].

Una correlazione funzionale è stata riscontrata anche tra gravidanza ed epifisi: nello stato gravidico si avrebbe un'iperattività di essa [Scaglione].

Un'altra funzione assegnata all'epifisi, ma ancora non appoggiata da esperimenti probativi, sarebbe l'influenza che essa eserciterebbe sul liquido cefalo-rachidiano e sulla pressione endocranica. Essa agirebbe o in maniera meccanica regolando l'afflusso e il deflusso del liquido cefalo-rachidiano attraverso l'acquedotto di Silvio [Cyon], o come organo riflesso regolatore della secrezione del liquido cefalo-rachidiano e della pressione intracranica [Walter]; o come un organo sensoriale periferico di percezione baroscopica regolante la pressione del liquido e centro automatico di questa funzione speciale [Bard], o come organo simpatico che mediante fibre nervose speciali terminanti nelle radici della vena magna di Galeno (*nervus conari*) regoli la secrezione dei plessi coroidei e quindi del liquido cefalo-rachidiano [Kölmer e Löwi], o come organo deputato all'escrezione, attraverso il liquido cefalo-rachidiano, dei prodotti del metabolismo cerebrale [Krabbe].

Il secreto dell'epifisi, partendo dalle cellule parenchimali attraverserebbe, secondo alcuni, un sistema di canali intralobulari e interlobulari per portarsi attraverso le tra-

becole e la capsula fino allo strato epiteliale del plesso coroideo, per finire quindi nel liquido cefalo-rachidiano [Loewy].

È stata studiata anche l'azione degli estratti dell'epifisi.

In minime dosi essi hanno un potere stimolante sui nervi acceleratori, e in forti dosi un potere stimolante sui vaghi, con manifestazione di polso bigemino e trigemino, che scompare con la recisione dei vaghi [Cyon]. È stato constatato un potere depressorio sulla circolazione sanguigna nel gatto [Dixon e Holliburton], un abbassamento della pressione arteriosa con vasoldilatazione intestinale e renale, diuresi e glicosuria transitoria [Jordan e Eyster, Otto e Scott], un acceleramento del ritmo del cuore isolato nel gatto [Jordan e Eyster], un rinforzo delle contrazioni intestinali e dell'utero gravido nel coniglio [Otto e Scott], un aumento della secrezione lattea [Otto e Scott, Mackenzie], una dilatazione lieve della pupilla [Otto e Scott]. È stata constatata anche un'azione stimolante per parte degli estratti epifisari sullo sviluppo fisico e sull'accrescimento somatico in giovani gatti, conigli, cavie [Dana e Berkeley, Mac Cord], la qual cosa, secondo alcuni, sarebbe dovuta alle sostanze nucleiniche contenute nell'organo [Krabbe]; la somministrazione di sostanza secca non avrebbe mostrata alcuna efficacia sullo sviluppo dei topi bianchi [Sisson e Finney]. Un acceleramento della metamorfosi è stato notato nei girini in seguito ad alimentazione epifisaria [Mac Cord]. In queste larve si produrrebbero anche delle particolari modificazioni pigmentarie in seguito alla somministrazione di estratti acetonici di epifisi: il loro corpo perde il colorito cupo normale e acquista una trasparenza così spiccata da fare bene distinguere i loro organi interni [Mac Cord e Allen].

In alcuni organismi unicellulari (parameci) l'alimentazione epifisaria ha dimostrato anche un aumento dell'attività riproduttrice [Mac Cord]. Un aumento nel peso dei feti sarebbe determinato dalla somministrazione di estratti epifisari ad animali gravidi [Scaglione].

ANATOMIA PATOLOGICA.

Le alterazioni patologiche che si riscontrano nell'epifisi umana sono caratterizzate principalmente dalla produzione di cisti e dalla formazione di tumori. Le cisti si riscontrano in tutte le età. Esse possono essere di dimensioni varie, rotondeggianti, anfrattuose, isolate, confluenti. Sono rivestite di epitelio o di entodelio e possono formarsi tanto nello stroma connettivale quanto nel parenchima; in sezioni esse danno al tessuto un aspetto spugnoso o di midollo di sambuco [Hagemann, Henle]. Sono in genere ripiene di liquido limpido, sieroso [Henle, Nassetti], talora lattescente, torbido [Charpy]. Esse furono ritenute come determinate da un'idrope dell'epifisi dovuta all'occlusione del recesso pineale, dipendenza del terzo ventricolo [Virchow]. Ricerche più recenti ammettono questa evenienza come molto rara, e tutto al più in relazione con l'esistenza di anomalie dell'epifisi: eccezionalmente può darsi che il recesso pineale invece di essere costituito da un diverticolo unico, sia costituito invece da parecchie sacche, che si addentrano nel tessuto epifisario; se una di queste sacche resta isolata, finisce col formare una cisti, che in questo caso è rivestita di cellule ependimali [Marburg]. Altre cisti non rivestite di ependima, hanno le pareti formate di tessuto gliale e si producono per un rammollimento circoscritto del parenchima, in corrispondenza delle placche nevrogliche, in seguito ad obliterazione di piccoli tronchi vasali [Marburg]. In queste forme di cisti, che si chiamano semplici, non vi è di solito aumento dell'epifisi. Ma altre volte esse assumono notevoli dimensioni fino a raggiungere il volume di una pera [Garrod], di una grossa mandorla [Joukowsky] o di una nocciuola [Nassetti]. Allora esse si avvicinano ai tumori, di cui talvolta costituiscono degli esiti degenerativi [Ogle, Verger, Neumann].

I tumori dell'epifisi sono in genere dei teratomi, che prediligono l'età infantile, dai 2 ai 7 anni. Sono di dimensioni medie, formati di una massa solida o cistica e possono rac-

chiudere peli, sebo, pelle, ghiandole sebacee, cartilagine, fibre muscolari, grasso, granuli calcarei. Altri tumori che si rinvengono nell'epifisi e che si manifestano in età più inoltrata e fino verso i 35 anni, sono i gliomi, i sarcomi, i gliosarcomi, gli angiosarcomi, i psammosarcomi, i condrosarcomi, gli adenomi, i carcinomi, i lipomi, i corioepiteliomi [Seigneur, Sézary].

Nell'epifisi sono state descritte sclerosi, atrofia, ipertrofia, sinfisi meningee, capsulite, iperemie, emorragie, infiammazioni interstiziali, iperplasie, ipoplasie, gliosi [Laignel-Lavastine], degenerazione ialina e colloide [Businco], degenerazione calcarea [Drelincourt, Schnept]. Sono stati notati corpi amiloïdi, placche necrotiche, grasso libero [Polvani] e prodotti di disfacimento lipoideo [Biondi].

In alcune malattie, diabete e demenza alcoolica, sono state trovate aumentate le cellule pigmentarie [Pende]. Anche le cellule del parenchima nel diabete, nella nefrite cronica, nella meningite tubercolare sono apparse in stato di iperattività [Pende], come pure sono apparse ipertrofiche in alcune malattie febbrili dell'infanzia, specialmente nella bronco-polmonite [Laignel-Lavastine].

In alcune malattie croniche, e sopratutto in quelle che danno disturbi di circolo, come le cardiopatie, sono state notate alterazioni regressive del parenchima e cirrotiche dello stroma [Clemente].

PATOLOGIA CLINICA.

Le affezioni dell'epifisi più frequenti a verificarsi sono i tumori e le cisti voluminose che agiscono come tumori.

I sintomi a cui queste affezioni danno luogo sono di ordine generico e di ordine specifico.

Quelli di ordine generico, oltre a rispecchiare i caratteri inerenti allo sviluppo di qualsiasi tumore cerebrale, hanno delle peculiarità particolari inerenti alla regione d'impianto dell'epifisi, in vicinanza del foro di comunicazione del terzo ventricolo con l'acquedotto di Silvio, delle vene di Galeno, dei corpi quadrigemini, dei peduncoli cerebrali, dei nuclei di origine dell'oculo-motore comune, dei nuclei rossi, del verme del cervelletto, del cervelletto e dei peduncoli cerebellari. Si osserva quindi idrocefalo, disturbi paralitici a carico dell'oculo-motore comune, con paralisi di determinati movimenti associati dei bulbi oculari; paracusie e sordità; vertigini, adiococinesia, nistagmo, atassia a tipo cerebellare.

I sintomi specifici, derivanti da una alterata funzione ghiandolare, caratterizzano una sindrome speciale, a cui è stata data nome di *macrogenitosomia precoce* [Pellizzi]. Si ha accrescimento rapido e regolare della statura, sviluppo rapido dei genitali con maturità sessuale, comparsa di peli al pube e alle ascelle, comparsa della barba. Si ha in complesso nei soggetti in cui si verifica, bambini dai 2 ai 7 anni, una pubertà precoce con la comparsa dei caratteri sessuali primari e secondari.

Questa sindrome, oltre il settimo anno, pare si modifichi alquanto, o almeno nei bambini dai 9 ai 12 anni non si presenta nella forma caratteristica su descritta. Così può riscontrarsi accrescimento rapido della statura, ma i genitali restano piccoli; possono riscontrarsi anche genitali normali con spiccata adiposità generale; può aversi anche cachessia con distrofie.

Si volle vedere in questi diversi tipi sintomatologici modalità diverse di disfunzione epifisaria, e si ascrisse il tipo della macrogenitosomia precoce a ipopinealismo, il tipo della adiposità, chiamata adiposità cerebrale, a iperpinealismo, e il tipo della cachessia con distrofie ad apinealismo [Marburg]. Ma questo schema non è confermato nè dalla clinica, che ha osservato casi in cui nello stesso individuo ipertrofia genitale e adiposità risultavano combinate [Pellizzi], nè dall'esperimento che con l'ablazione dell'epifisi ha riprodotto nei cani il quadro della macrogenitosomia precoce [Sarteschi].

È da credere che queste varie sintomatologie cliniche debbano essere dovute più che alla sola disfunzione dell'epifisi, anche a quella di altre ghiandole a secrezione interna con cui l'epifisi è in correlazione funzionale [Pende], o anche al fatto che essa elabori, come altre ghiandole endocrine, ormoni molteplici ad azione diversa [Pende].

V'è anche chi manifesta un'assoluta riserva sull'accettazione di queste sintomatologie cliniche e sull'interpretazione della loro dipendenza da alterazioni funzionali dell'epifisi [Krabbe, Kolmer e Löwi].

OPOTERAPIA.

Sono state tentate delle prove di terapia con estratti dell'epifisi. In casi di bambini arretrati nello sviluppo fisico e intellettuale pare che questi estratti abbiano mostrato una certa efficacia [Dana, Berkeley, Goddart, Cornell, Lévi, Mac Cord, Gordon].

BIBLIOGRAFIA CITATA.

(1) ACHUCARRO. Bol. de la Soc. española de Biologia, ottobre-novembre 1913.
(2) ACHUCARRO e SACRISTAN. Trabaios de Lab. de invest. biol. de Madrid, 1912-1913
(3) AHLBORN. Zeitschr. f. wiss. Zool., 1884.
(4) ANGLADE et DUCOS. Soc. d'Anat. et Phisiol. de Bordeaux, 1908.
(5) BARD. Journal de Phisiologie, settembre 1917.
(6) BAUHINO. Instituziones anatomicae. Francoforte, 1616.
(7) BÉRANECK. Anatom. Anzeiger, 1892.
(8) BERKELEY. Medical Record, maggio 1913 e marzo 1914.
(9) BIACH und HULLES. Wiener Klin. Woch., 1912.
(10) BIEDL. Innere Sekretion. Wien, 1910.
(11) BICHAT. Traités d'Anatomie descriptive, Paris, 1802.
(12) BIONDI. Rivista ital. di neuropatologia, psichiatria, elettrot., 1916.
(13) BURDACH. Vom Bau und Leben des Gehirns, Leipzig, 1819.
(14) BUSINCO. Tumori, 1920.
(15) CAYAL. Hystologie du système nerveux, Paris, 1905.
(16) CHIARUGI. Monitore Zool. ital., 1919.
(17) CHARPY. Cit. da DIMITROWA.
(18) CHRISTEA. Cit. da KRABBE.
(19) CIONINI. Rivista sper. di Freniatria e di Medicina legale, 1886 e 1888.
(20) CYON. Pflüger's Archiv, Bd. 98, 1903.
(21) CLEMENTE. Endocrinologia e patologia costituzionale, 1923.
(22) CONDORELLI. Boll. della Società romana per gli studi zool., 1895.
(23) CORNELL. Medical Record, maggio 1913.
(24) COSTANTINI. Pathologica, 1910.
(25) CUTORE. Archivio ital. di Anatomia e di Embriologia, 1909 e 1910.
(26) DANA. Medical Record, maggio 1913.
(27) DANA and BERKELEY. Monthly Cyclopedia and Medical Bulletin, febbraio 1914.
(28) DANCAN. Cit. da CIONINI.
(29) DANDY. Journâl of experim. Medic., 1915.
(30) DARKSCHEWITSCH. Neurol. Centralblatt, 1886.
(31) DE GRAAF. Zool. Anzeiger, 1885.
(32) DENDY and NICHOLLS. Anatom. Anzeiger, 1910.
(33) DESCARTES. *Les passions de l'âme.* Amsterdam, 1649.
(34) DIEMERBROECK. *Anatome corporis umani.* Ludguni, 1633.
(35) DIMITROWA. *Le nevraxe*, 1901.

(36) DIXON und HALLIBURTON. Bioch. Centralblatt, 1909.
(37) DRELINCOURT. Cit. da BUSINCO.
(38) EXNER und BOESE. Neurolog. Centralblatt, 1910.
(39) FAVARO. Monitore Zool. Ital., 1903.
(40) FLESCH. Anatomische Anzeiger, 1888.
(41) FRIGERIO. Rivista di patol. nervosa e mentale, 1914.
(42) FOÀ. Pathologica, 1912.
(43) ID. Atti della R. Accademia delle Scienze di Torino, 1913-14.
(44) FRANKL-OCHWART. Deutsche Zeitschr. f. Nerveuheilkunde, 1909.
(45) GALENO. *De usu partium.* Venetiis, 1565.
(46) GALASESCU et URECHIA. Comptes-rendus de la Société de Biologie, 1910.
(47) GALEOTTI. Rivista di patologia nervosa e mentale, 1897.
(48) GARROD. Transact. of the pathol. Soc. of London, 1898.
(49) GODDART. Medical Record, maggio 1913.
(50) GORDON. Endocrinology, dicembre 1919.
(51) GUNZ. *De Lapillis glandulae pinealis in quinque mente alien.* Lipsia, 1753.
(52) GUTZEIT. Inaug. Dissert. Koenisberg, 1896.
(53) HAGEMANN. Archiv. f. Anatom. Phisiol. und Wissensch. med. Leipzig. 1872.
(54) HENLE. Handbuch der systematischen Anatomie des Menschen Nervenlehre, 1887.
(55) HIS. Arch. f. Anat. und. Phisiol., 1892.
(56) HORRAX. Arch. of intern. Med., maggio 1916.
(57) JORDAN and EYSTER. American Journ. of Phisiology, vol. XXXIX.
(58) JOUKOWSKY. Revue mensuelle de mal. de l'enfance, 1901.
(59) KOLLMANN. Handatlas der Eutwicklungs geschichte der Menschen. Iena, 1907.
(60) KOLMER und LÖWI. Pflugër's Archiv., 1922.
(61) KRABBE. Nouvelle Ichonographie de la Salpêtriere, 1911.
(62) ID. Review of Neurology and Psychiatry, 1915.
(63) ID. Revue neurologique, giugno 1922.
(64) ID. Endocrinologie, maggio 1923.
(65) KRAUSHAAR. Zeitschr. f. wissenschaft. Zoolog., 1885.
(66) LAIGNEL-LAVASTINE. L'encéphale, 1921.
(67) LÉVI. Cit. da PENDE.
(68) LOEWY. Obersteiner's Arbeiten, 1912.
(69) LUSCKA. Die Anatomie des Menschen. Tübingen, 1867.
(70) MACCORD. Journal of the American Association. Medical, agosto 1915.
(71) ID. Transact. of the American Gynec. Soc., 1917.
(72) MACCORD and ALLEN. Journal of experiment Zoology, maggio 1917.
(73) MACKENZIE. Quartely Journ. of. Exper. Physiol., 1911.
(74) MAGENDIE. Cit. da CUTORE.
(75) MARBURG. Obersteiner's Arbeiten, Bd. 17, 1909.
(76) ID. Wiener med. Woch., 1908.
(77) MEYNERT. Stricker's Andbuch der Lehre von Geweben, 1872.
(78) MÖLLER. Verhandl. der Naturfosch. Gesellsch. in Basel, 1899.
(79) NASSETTI. Rivista sperim. Freniatria e di medic. legale, 1912.
(80) NICOLAS. Compt.-rend. de la Soc. de Biologie de Paris, 1900.
(81) NEUMANN. Dissert. Könisberg, 1900.
(82) OGLE. Trans. of the pathol. Soc. of London, 1898.
(83) ORIBASIO. *Synopseos and Eustathium filium.* Venetiis, 1554.
(84) OESTREICH und SLAVYCH. Virchow's Archiv, 1890.
(85) OTTO and SCOTT. Monthly Cyclopedia and Medic. Bull., aprile 1912.
(86) PEYTOUREAU. *La glande pinéale et le troisième oeil des vertèbres.* Paris, 1887.
(87) PELLEGRINI. Archivio per le scienze mediche, 1914.

(88) PELLIZZI. Rivista ital. di neuropatologia, psichiatria, elettrot., 1910.
(89) PENDE. *Endocrinologia.* Vallardi, Milano
(90) POLVANI. Folia neurobiologica, 1913.
(91) RABL RÜCKHARD. Zoolog. Anzeiger, 1886.
(92) REAL COLUMBI. *De re anatomica.* Venetiis, 1559.
(93) ROMITI. Atti della Società toscana di Scienze nat., 1882
(94) RUGGERI. Rivista di patologia nerv. e ment., 1914.
(95) SAPPEY. Traité d'anatomie descriptive, 1887.
(96) SARTESCHI. Folia neurobiologica, 1910.
(97) ID. Pathologica, 1913.
(98) SCAGLIONE. Società Toscana di Ginecologia, 1922.
(99) SCHNEFT. Cit. da BUSINCO.
(100) SÉZARY. Gazette des hôpitaux, 1914.
(101) SEIGNEUR. Thèse de Paris, 1912.
(102) SILVIO. *Opera Medica.* Ludguni Batavorum, 1670.
(103) SISSON and FINNEY. The Journal of experim. Med., 1920.
(104) STUDNICKA. Oppel's lehrbuch der Vergt. mikroskop. Anat. der Virbeltier, 1905.
(105) TESTUT. *Trattato di anatomia umana,* vol. III; Embriologia. Torino, 1920.
(106) VAN GEUCHTEN. *Anatomie du système nerveux de l'homme.* Luvain, 1906.
(107) VERGER. Journal med. de Bordeaux, 1907.
(108) VIRCHOW. *Krankafte Geschwülste.* Berlin, 1863.
(109) WALTER. Zeitsch. f. d. Gesamt. Neurol. u. Psych., Bd. 17 e 74.
(110) WARTHON. *Adenographia.* Amstelodami, 1671.
(111) WEIGERT. *Abhandlung der Senkerberger Naturf. Gesell.* Frankfurt, 1895.
(112) ZANCLA. Archivio di Anatomia patologica e scienze affini, 1906.

Roma, 1925 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier V. ASCOLI, dir. e resp.

Anno XXXII Roma, 1° Marzo 1925 Vol. XXXII-M (fasc. 3)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI
Clinico Medico di Roma

SOMMARIO

Il Policlinico *fa parte dell'Associazione internazionale della stampa, ne segue le norme. Pubblica in fine d'ogni memoria un breve* sunto o *le* conclusioni *scritte dall'autore.*

LAVORI ORIGINALI

I.

Istituto d'Igiene della R. Università di Catania

Su di alcuni casi di polmonite diplococcica in individui pestosi.

Osservazioni e ricerche.

Prof. Eugenio Di Mattei.

Durante l'episodio pestoso del 1921 in Catania, alcuni casi diagnosticati clinicamente come polmonite lobare seguiti da morte, e più tardi riconosciuti come casi di peste, avvenuti in tre membri di una stessa famiglia, richiamarono la nostra attenzione, per i reperti batteriologici piuttosto complessi che essi ebbero a presentare.

E se molte difficoltà per quanto riguarda la diagnosi clinica vengono superate, quando provvidenzialmente pel medico, comparisce più o meno presto nel malato un bubbone rivelatore che può rischiarare tante volte la sintomatologia oscura d'un processo morboso, non altrimenti si può dire, quando il bubbone rivelatore non viene a presentarsi, come nei casi di peste polmonare primitiva, nei quali d'ordinario non v'è presenza dell'adenite specifica (1).

(1) Forma *abubbonica* del Polverini, con assenza di bubboni almeno visibili, in cui il virus entra direttamente nel sangue o nei polmoni (peste setticemica o peste pneumonica). — G. Polverini. *Osservazioni cliniche sulla peste bubbonica.* Firenze, Nicolai, 1901.

Può invero il criterio epidemiologico in un'epidemia pestosa in atto fare andare guardinghi quei medici, che sono chiamati presso infermi con malattie dell'apparecchio respiratorio, per elevare il sospetto di una eventuale diagnosi di peste con localizzazione pulmonare; ma nella maggior parte dei casi e specialmente nei primi che si verificano all'esordio di un episodio epidemico, questo criterio vien perduto di vista, sia perchè si è abituati a trovar costante il bubbone per fare un'eventuale diagnosi di peste, sia perchè non è detto che anche durante una epidemia pestosa non possano verificarsi in forma sporadica o con decorso epidemico dei comuni casi di pulmonite o d'influenza o di altra malattia dell'apparecchio respiratorio.

In doppio ordine possono quindi correre gli equivoci: 1) Casi di catarri polmonari semplici o da pneumococco di Fraenkel (Zabolotny (1); casi d'influenza pura (Hossack) (2); casi di polmonite settica sostenuta da protei (Terni) (3); casi di polmonite sostenuti da streptobacilli anaerobi (Courmont e Cade (4) o da altri speciali protei putridi (Rocha, Lepierre e Fonseca) (5); i quali casi tutti possono venire confusi con *polmoniti pestose*, non esclusi casi altresì di setticemia streptococcica confusi anch'essi e diagnosticati per setticemia pestosa (Polverini) (6).

2) Casi di peste con bubboni inguinali, cervicali, ascellari, possono venire confusi con adeniti reumatiche o veneree (ed anche operate chirurgicamente); casi di polmonite, e casi di setticemia entrambi di natura pestosa possono venire confusi e rispettivamente con polmoniti catarrali o con setticemie comuni. Ed in proposito informino i casi verificatisi negli episodi pestosi di Napoli (1901) e di Catania (1914-1921) per non allargare fuori di noi la cerchia di simili avvenimenti.

Nell'episodio del 1920 un clinico della nostra città (Brancati) fu chiamato presso la casalinga Maria Cristina Grasso, la quale soffriva dolori vaghi e puntori in tutto l'ambito toracico, con prevalenza a destra, con tosse ed espettorazione di un liquido spumoso, mucoso sanguinolento, con polso frequente, con ansia respiratoria e temperatura 38°,5-39°.

Nulla egli trovò di caratteristico e di sospetto e fece diagnosi di una forma catarrale congestiva polmonare limitata a destra.

La dimane la donna rivelò al medico che da qualche giorno avvertiva un molesto dolore puntorio alla regione inguinale destra. Il medico avendo osservato la località, vi trovò invece un vero bubbone, ed allora con felice intuito mise in rapporto i fatti locali della regione inguinale con quelli precedenti polmonari e fece diagnosi di peste. Tale diagnosi poteva sembrare anche ardita, se si premette che la città era sanitariamente tranquilla, che

---

(1) ZABOLOTNY. *Bacteriol. diagnos. by the examinat.* Report of the internat. Plague Mukden 1914, Manile, 1912.

(2) HOSSACK. *Plague and Influenza; mixed infection in Houses.* Brit. Med. Journal, ottobre 1900.

(3) TERNI. *Studi sulla peste.* Messina, 1901.

(4) COURMONT e CADE. Arch. de Med. Exp. juillet 1900.

(5) ROCHA etc. Bullet. de la Soc. de Biologie, mars 1900.

(6) POLVERINI. *Loc. cit.*

nessun caso sospetto e nessuna denunzia s'erano fino allora verificati, e che la Grasso costituiva il primo caso di tale infezione.

Tuttavia detto caso sarebbe passato inosservato, con diagnosi di polmonite comune, seguita da morte, se il medico ne avesse trascurata la correlazione col bubbone rivelatore, o se la donna avesse taciuto al medico la comparsa del bubbone. Ho voluto riferire il caso della Grasso per convenire che spesso è possibile fare una diagnosi di peste con sintomi polmonari, di catarro, congestione, o con localizzazioni varie del processo, ecc., se prima, o contemporaneamente o più tardi insorge la comparsa di un bubbone indicatore. Invece quando ciò non si verifica, o l'infermo anche in buona fede, o perchè lo ritiene, trascurabile, o perchè non ritiene che possa avere rapporti con la malattia, non rivela l'esistenza d'un bubbone, forse anche perchè è poco pronunziato o anche perchè può addirittura mancare, la diagnosi di peste polmonare in simili casi (specie se sono i primi a verificarsi) è sempre di una grande difficoltà e può anche passare inosservata (Terni) (1).

E invero la *Commissione inglese per lo studio della peste nell'India*, ha stabilito che per formulare una diagnosi di polmonite pestosa, sono sempre necessari gli esami batteriologici dell'espettorato e del sangue per la ricerca del bacillo pestoso, il quale, secondo Kasai (2) nei periodi avanzati di detta polmonite, si può nell'espettorato trovare in grande abbondanza e in coltura pura.

Tuttavia non sempre sulla scorta di detti criteri si può arrivare a una diagnosi rapida di polmonite pestosa. Klein (3), ad es., richiama l'attenzione sopra un caso di un malato di broncopolmonite acuta, nel cui espettorato si trovarono dei bacilli che morfologicamente sembravano identici ai pestosi ed inoculati alla cavia conducevano l'animale a morte in pochi giorni. Si fece infatti diagnosi di polmonite pestosa. Ma il Local Government Board, fatte accurate ricerche sui bacilli designati come pestosi e ricavati dall'espettorato del malato, constatò che i germi per quanto simili, non erano pestosi. Ed infatti i rilievi epidemiologici escludevano anche essi più tardi il caso di peste.

Ci troviamo adunque con qualche frequenza in un terreno che si può dire dottrinalmente facile, ma non scevro di difficoltà nella pratica, sia dal punto di vista clinico che batteriologico.

***

I casi che formano oggetto della presente nota si sono verificati in alcuni membri di una famiglia abitanti in vie e case diverse, e nella quale soccom-

---

(1) Terni. *Studi sulla peste*. Ann. d'Ig. sperim. Vol. 16, 1907, Zeitsch. f.: Hyg. 1903. Band 44. La diagnosi di peste presenta in pratica grandissime difficoltà, specialmente nei primi casi; e quando anche il medico sia molto abile e dotato di buone cognizioni di patologia, tuttavia rimane sempre dubbioso dinnanzi alla responsabilità di una tale diagnosi e delle misure da prendere che ne sono la conseguenza.

(2) Kasai. *A summary of the clinical symptoms in the Plague pneumonia*. Rep. of the Int. Plag. Conf. Mukden 1911.

(3) Klein. *Report on the Pathology and Etiol. of Rat Plague*. *R. t.* Loc. Gov. Board 1904.

bettero prima la figlia, poi la madre, indi il padre, nel periodo di circa 15 giorni.

Essi, data la loro importanza, vengono brevemente descritti.

Caso 1. — Lanzafame Angela (1), di anni 22, addetta alla confezione dei sigari nella Manifattura dei Tabacchi. Si ammala accusando cefalea, inappetenza, depressione di forze e più tardi brivido intenso convulsivo, con nausea, vertigini, dolenzia ai lombi e alle estremità: febbre a tipo continuo e persistente. Dopo qualche giorno richiede un sanitario. Costui venuto l'11 novembre 1921 constata in primo tempo fatti congestivi al polmone destro con rantoli diffusi in tutto l'ambito polmonare, tosse leggera, non stizzosa superficiale, respirazione piuttosto penosa, polso frequente, temperatura 38°,5, 39°,5. Nei giorni consecutivi i sintomi obbiettivi si aggravano, il processo tende a localizzarsi verso il lobo mediano, con modificazioni notevoli alla percussione che circoscrive però un'area d'ottusità non molto diffusa; l'espettorato vischioso è ora spiccatamente rugginoso, ora sanguigno, la temperatura aumentata oscillante tra 39°,5-40°. Si conferma la diagnosi di polmonite lobare destra. Si attende in quinta giornata una risoluzione favorevole del processo pneumonico, che pare si svolga regolarmente anche per il fatto che il focolaio si mantiene limitato. Invece nella stessa giornata l'inferma si aggrava rapidamente: la respirazione diviene superficiale frequentissima, il cuore debole e tachicardico, il polso piccolo e frequente, il sensorio depresso, la temperatura sempre elevata. Nuovi consulti medici al mattino d'urgenza sono però dapprima un po' discrepanti sulla natura del processo. Si era infatti notato nella regione antero laterale del collo, verso l'angolo mascellare destro una tumefazione dolente. Per eliminare ogni sospetto si procedette all'esame batteriologico dell'espettorato, il quale fece rilevare una grande quantità di diplococchi riferibili al tipo di Fränkel.

Per tale ragione i sanitari non tenendo più conto dell'ingorgo glandulare del collo confermano la diagnosi generica di polmonite lobare, giudicano il caso gravissimo, e rilevano però che la diffusione del processo è molto limitata e non corrispondente alla imponente gravità dei sintomi. La notte stessa del 15 la donna, caduta in delirio e in profondo colasso, soccombe.

Tuttavia le autorità sanitarie, essendosi in precedenza verificati altri casi di peste e non essendo risultato molto chiaro il decorso clinico, per le discrepanze accennate fra i sanitari curanti e per ragioni più d'indole epidemiologica che clinica, essendo il marito della morta uno scaricatore di grano e per ragione del suo mestiere un frequentatore di quei mulini Assunta e Santa Lucia, già dichiarati infetti, ordinarono per precauzione oltre le misure di profilassi, l'autopsia del cadavere.

Questa, fatta dal Settore comunale in modo piuttosto sommario, ai fini di una ricerca batteriologica, assodò come fatti più salienti quanto appresso:

Autopsia. — *Nella cavità toracica*: poco liquido siero sanguigno a sinistra, molto più a destra, polmone sinistro brunastro ipostatico, polmone destro ricoperto da denso strato di essudato fibrinoso, e nel lobo centrale grosso nucleo compatto, epatizzato, duro al taglio con superficie rosso-grigiastra. Dai bronchi grossi e medi fuoriusciva liquido spumoso fluido sanguinulento. Cuore flaccido in diastole, con sangue rosso-bruno, molto fluido. *Nella cavità addominale*: Milza leggermente ingrandita, tumida, con parenchima facilmente spappolabile. Gli altri organi non vengono prelevati.

Diagnosi anatomica. — Polmonite lobare centrale a destra con area corrispondente di pleurite fibrinosa, congestione passiva a sinistra.

Reperto batteriologico. — Le indagini batteriologiche e sperimentali vengono qui riassunte (2).

(1) Per qualche altro dettaglio clinico, vedi: De Gaetani Giunta. *Epidemia familiare di pneumonite diplococcica in soggetti pestosi.* Gazz. degli Osped., N. 40, 1923.

(2) Tutti gli allestimenti per le ricerche di laboratorio, preparati microscopici e colture venivano sempre fatti sui materiali prelevati al momento e durante l'autopsia, che veniva eseguita con la tecnica necessaria per le indagini batteriologiche.

Con materiale prelevato dall'essudato fibrinoso pleurico, dal lume dei bronchi, dal succo del parenchima polmonare epatizzato, eppoi dal sangue del cuore e dalla polpa della milza, si allestiscono numerosi preparati microscopici; si fanno indi colture nei vari terreni nutritivi; e infine s'inoculano animali (cavie).

Il risultato fu il seguente:

1) *Preparati microscopici*:

a) dai materiali prelevati dal polmone ed annessi: numerosissimi e soli diplococchi di Fränkel;

b) dal sangue del cuore e dalla milza: scarsi e soli diplococchi.

2) *Colture*. — Dalle semine provenienti:

a) da materiali del polmone ed annessi: sviluppo puro rigoglioso e caratteristico del diplococco della polmonite;

b) dal sangue del cuore: scarso sviluppo di soli pneumococchi;

c) dal succo di milza: sviluppo misto di diplococchi e di altri pochi germi, di varia forma dapprima considerati banali, *i quali non vennero identificati che molto più tardi*. Il reperto delle colture fu dunque analogo a quello dei preparati fatti direttamente dagli organi.

3) *Inoculazioni sperimentali*. — Il risultato è degno di ogni interesse. Una cavia inoculata con poltiglia di organi del cadavere muore in meno di 24 ore. Diagnosi anatomica e batteriologica: Polmonite e pneumococcemia. Si fanno colture del sangue del cuore e dagli organi, le quali non lasciano vedere in primo tempo altri germi che molti pneumococchi. Con tali risultati si confermava la prima diagnosi clinica di *polmonite lobare*, la diagnosi anatomica di *pleuro-polmonite* e la diagnosi batteriologica di pulmonite da *pneumococco di Fränkel*.

Si discuteva su questi risultati di laboratorio, quando un nuovo caso si presentava alla nostra osservazione. Esso per la sua correlazione col primo (1) ci

(1) E invero per quanto la donna per ragione di mestiere fosse lontana da ogni centro infetto o sospetto di peste, pure essendo il marito uno scaricatore di grano del porto e un frequentatore dei mulini infetti, non era difficile pensare che questa donna fosse stata contagiata dal marito. Nè questo sarebbe il primo caso di trasmissione di peste per mezzo di individui, veri portatori, che pur rimanendo immuni, trasportano i germi del contagio infettando altre persone. Christie cita il caso di una signora che assistette tutta la propria famiglia composta di parecchi membri, affetti e morti di peste senza lei contagiarsi e facendosi più tardi veicolo di contagio di ben 7 persone distanti l'una dall'altra e con le quali ebbe rapporti di visita. La bibliografia della peste è del resto ricchissima di simili casi di portatori sani o malati di forma ambulatoria o convalescenti di peste. Il concetto di Gaffky di ammettere come portatori non solo i convalescenti di peste ma anche i sani ha trovato nelle osservazioni di altri studiosi piena conferma. Ilvento e Mazzitelli (*Malaria e Malattie dei paesi caldi*. Tomo V, fasc. 4, 1914) segnalano dei portatori sani. Marcel Leger e A. Baudry (*Compt. rend. de l'Acad. d. Sciences*. Tomo 75, 1922) a Dakar, richiamano anche l'attenzione su tali portatori sani. In 30 negri sanissimi, isolati perchè avevano avuto contatto con un malato di peste, notarono l'esistenza di gangli inguinali ipertrofici non dolorosi. Di 10 fra loro che subirono una punzione ganglionare, in 3 si trovarono bacilli pestosi virulentissimi. Furono questi individui tenuti d'occhio per 4 settimane, rimanendo sempre sani (citato da Nicolle e Gobert. Considérat. général pour la peste pulmon. et sur sa nature. *Arch. de l'Inst. Pasteur de Tunis*. Tomo XIII, n. 2, 1924). Un caso classico che vale poi la pena di riferire, è quello osservato nell'episodio della peste di Napoli del 1901 (Giardina, Sorrentino-Vincenti). Si tratta di un facchino del Punto Franco, centro del focolaio pestoso, il quale senza aver accusato mai febbre, notò un'adenite inguinale bilaterale che però non gli vietò di continuare il suo lavoro. Ricorse al medico il 5 settembre, il quale fece diagnosi di adenite reumatica. Però essendosi sviluppati molti altri casi di peste bubbonica, accertata batteriologicamente, durante quel periodo di tempo che andò dalla fine di agosto a tutto settembre ed oltre, il detto facchino fu richiamato dai sanitari, e dalla puntura ganglionare a cui fu sottoposto il 23 settembre, si potè accertare la natura specifica di essa adenite per la riscontrata presenza del bacillo pestoso. Il detto facchino continuò nel suo lavoro mantenendosi sempre sano.

Tipico è anche il caso dell'episodio pestoso di Glaskow nel 1899. Ben 18 persone furono contagiate di peste fin dal 3 agosto per opera di un portatore facchino del porto, il quale portò l'infezione pestosa in famiglia, fra parenti ed amici, che soccombettero, rimanendo alla fine egli stesso colpito il 21 agosto (Special Report on the plague in Glaskow. Brith. Med. Journ. 8 settembre 1900. Chalmers Buchanan, ecc.).

mise in sospetto; e quindi, nel mentre si conducevano le ricerche del secondo caso, che appresso riferiremo, si credette necessario ritornare alla osservazione delle colture batteriologiche del primo caso.

Fu allora che in seguito a tali nuovi esami oltre i penumococchi si trovarono altri germi i quali, dopo pazienti ricerche di isolamento e di differenziazione, vennero identificati per *i bacilli della peste*.

Caso 2. — **Lanzafame Concetta** di anni 46, madre della precedente, casalinga; abitante in una via lontana dall'abitazione della figlia. Nessun altro rapporto costei aveva avuto con persone sospette o infette, tranne col genero e con la figlia che aveva assistito durante la malattia.

Il giorno 15 novembre quando la figlia moriva, essa a sua volta si ammalava con una sintomatologia clinica, perfettamente analoga a quella della figlia e che qui si tralascia di descrivere per brevità.

I vari medici chiamati confermano la diagnosi clinica di polmonite lobare destra. La donna soccombe il 20 novembre. L'autopsia questa volta da me presenziata fu eseguita dall'Aiuto dell'Istituto d'Anatomia patologica prof. Lombardo (1). Le note anatomiche sono quasi simili a quelle del caso precedente. Tuttavia tolgo dal reperto da lui descritto quei brevi cenni che c'interessano e ciò soltanto per l'interpretazione dei nostri risultati batteriologici.

Autopsia. — Gangli inguinali ed ascellari leggermente tumidi. Polmone destro con lobo inferiore aumentato di volume e di consistenza, ricoperto di un denso strato di essudato fibrinoso di colorito bianco-grigiastro: superficie di taglio compatta, colore grigiastro con chiazze e marezzature rosso-vinose emorragiche. Cuore flaccido con sangue rosso-bruno. Milza ingrandita, di consistenza molle, superficie di taglio rosso-scura, polpa spappolabile.

Diagnosi anatomica. — Polmonite lobare fibrinosa destra.

Reperto batteriologico. — Dagli organi del cadavere si fanno i soliti prelevamenti per le indagini batteriologiche. Il reperto è quasi analogo a quello in precedenza descritto.

1) *Preparati microscopici*:

a) dall'essudato e dal lobo polmonare epatizzato si nota esclusiva e numerosa presenza dei diplococchi lanceolati della polmonite;

b) dal sangue del cuore; presenza di pochi pneumococchi in prevalenza e rarissimi bacilli simili ai pestosi;

c) dalla polpa della milza: presenza di pochi bacilli simili ai pestosi (2)

2) *Colture*. — Dalle semine dei materiali accennati si ottengono risultati rispondenti ai reperti microscopici.

a) dal polmone ed essudato pleurico: rigoglioso sviluppo di pneumococchi.

b) dal sangue del cuore: sviluppo *in primo tempo* di pneumococchi.

c) dalla polpa di milza e sangue del cuore: oltre i pneumococchi sviluppo anche ma *molto tardivo* di bacilli identificati più tardi per pestosi (3).

3) *Inoculazioni sperimentali*. — Il risultato è degno d'interesse. La cavia inoculata con poltiglia di organi del cadavere è morta in 48 ore circa, presentando uguale reperto di polmonite e di pneumococcemia. Si fanno semine nei terreni di coltura e si ottiene rigoglioso sviluppo di pneumococchi.

La diagnosi rapida faceva partecipare anche in detto caso per una forma di polmonite da pneumococco. Ma tanto queste culture ottenute dalla cavia, quanto quelle ottenute coi materiali tolti dal cadavere, esaminate giorno per giorno, e dopo parecchi giorni facevano rilevare e sempre in quantità ogni giorno crescente, accanto ai pneumococchi, molti bacilli pestosi oramai identificati.

Ma non si erano ancora espletate le ricerche di laboratorio di questi due

(1) Data l'importanza del caso il prof. Lombardo ne ha fatto oggetto di studio in una sua recente ed importante pubblicazione «Sulla polmonite nei pestosi» (Pathologica, 15 agosto 1922).

(2) Reperto ottenuto dal dott. Grandi nelle ricerche condotte nel Laboratorio Municipale contemporaneamente alle nostre che ne confermarono i resultati.

(3) Reperto ottenuto nel nostro Laboratorio e in quello Municipale con identità di risultati.

primi casi per l'isolamento, differenziazione ed identificazione dei germi trovati, quando un terzo ne veniva denunciato, ultimo della serie, e che si presentava al nostro studio.

Caso 3. — Lanzafame Salvatore di anni 55, marito delle precedente, di mestiere pescatore; nessun contatto con centri o persone infette o sospette, tranne del genero e della moglie che egli aveva assistito durante la malattia.

I primi sintomi del suo male rimontano al 20 novembre, quando moriva la moglie.

I medici chiamati dopo qualche giorno, vedendo che il decorso dalla malattia rispecchiava con poche ed insignificanti modificazioni la sintomatologia dei due casi precedenti, furono perplessi e sollevarono il dubbio di potersi trattare eventualmente non di polmonite lobare ma piuttosto di polmonite pestosa non riconoscendo alla prima forma questa eccessiva proprietà di contagio.

L'autopsia fatta, come la precedente, dal prof. Lombardo è riassunta nei seguenti cenni, molto simili a quelli dei due casi già descritti.

Autopsia. — Lieve tumidezza dei gangli dell'inguine e dell'ascella. Polmone destro, lobo superiore ricoperto di essudato fibrinoso; lobo medio con pleura arrossata ispessita di aspetto vellutato; volume e consistenza di ambi i lobi aumentati; al taglio essi sono congesti e di aspetto arenoso; colorito del lobo medio rosso scuro e lascia fluire sangue; colorito del lobo inferiore grigiastro ed asciutto al taglio. Milza infettiva. Negli altri organi emorragie e note di carattere setticemico.

Diagnosi anatomica. — Polmonite lobare fibrinosa di destra. Decorso setticemico.

Reperto batteriologico. — Si intraprendono subito le ricerche opportune.

Il reperto è analogo a quello precedente:

1) *Preparati microscopici*:

a) dal polmone, pleura ed essudato si nota sola presenza ed abbondante del diplococco lanceolato della polmonite;

b) dal sangue del cuore e della milza pneumococchi e pochi bacilli pestosi.

2) *Colture*:

a) dalle semine del materiale del polmone e dal sangue del cuore si nota sviluppo rigoglioso del pneumococco;

b) dalla milza sviluppo misto di pneumococco e *molto tardivamente,* cioè al solito dopo parecchi giorni, sviluppo di bacilli identificati più tardi per pestosi.

3) *Inoculazioni sperimentali.* — Una cavia inoculata con poltiglia di organi del cadavere muore dopo 16 ore.

Reperto anatomico. — Congestione polmonare e note di setticemia.

Reperto batteriologico. — Pneumococcemia. Le colture nei terreni nutritivi fatte coi vari organi della cavia in primo tempo presentano sviluppo di pneumococchi e in secondo tempo, cioè dopo alcuni giorni, anche scarsa presenza di bacilli pestosi. (1).

Con quest'ultimo caso si chiude l'episodio di peste detta polmonare nella famiglia Lanzafame.

***

Questa uniformità di risultati di reperto costante di diplococco di Fraenkel nel polmone e di bacillo pestoso, per quanto scarso nella milza, non ci rendeva

(1) Fu in questo caso, che tanto aveva interessato il prof. Pergola, Batteriologo dei Laboratori della Direzione Generale della Sanità Pubblica, per le analogie e difficoltà dei risultati che esso presentava alla diagnosi come i due casi precedenti, che il predetto Collega consigliò di praticare la reazione della termoprecipitazione. Egli infatti la praticò con l'estratto preparato dagli organi del Lanzafame, ottenendo risultato positivo istantaneo coll'estratto preparato dalla milza e un po' più tardivo con quello del fegato e del polmone. Gli altri risultati di Laboratorio, colture, innesti negli animali, dettero i risultati come sopra descritti, i quali pur essendo prima controversi e poi positivi riuscirono molto tardivi per la diagnosi. Il prof. Pergola illustrò il fatto in una sua nota «Contributo alla importanza della termoprecipitazione nell'accertamento diagnostico della peste», Policlinico, Roma 1922.

molto chiaro il meccanismo d'infezione nei tre individui; o almeno lasciava dubitare che qualche altro elemento fosse sfuggito alla indagine.

Già le colture del sangue del cuore che davano in qualcuno dei casi descritti presenza simultanea dei pneumococchi e dei bacilli pestosi (Caso 2°), ci davano un primo indizio di due processi infettivi che si svolgevano nello stesso individuo con diversa localizzazione e con propria elettività, e con tendenza del bacillo pestoso alla sua diffusione in circolo; ma non chiarivano affatto il meccanismo della doppia infezione o della infezione consociata, alla quale venivano a legarsi la diagnosi clinica e il reperto anatomico, indipendentemente dal rapporto epidemiologico.

Tuttavia un fatto preliminare veniva ad assodarsi ed era quello di trovarci di fronte a tre casi, d'infezione mista, di peste e polmonite. Tali casi non sono davvero molto frequenti, anzi si possono dire addirittura rari. Qualcuno analogo è stato anche descritto. Goss (1) rilevando che la peste bubbonica è una malattia sovente complicata ad altre infezioni dice che è nella forma di *polmonite pestosa*, che tali complicazioni sono più frequenti; e sia che essi si presenti con tipo lobare o lobulare si può accanto al bacillo della peste trovarsi frequentemente nei focolai infetti il diplococco di Fraenkel. Ed accenna che in una epidemia di peste che ebbe luogo a Tekebaï-Toubek nell'Astrakan la forma dominante aveva un carattere esclusivamente pneumonico e le lesioni constatate ai polmoni erano quelle di una polmonite fibrinosa. Nelle zone infette del polmone si riscontrava accanto del bacillo della peste anche il pneumococco di Fraenkel. Tuttavia egli parla di un'infezione mista di bacillo di peste e di pneumococco, ma non s'allontana dal concetto di ritenere tale forma una vera *polmonite pestosa*. Il Goss però non ha avuto occasione di esser presente all'epidemia e di studiare dal lato clinico, anatomico, batteriologico ed epidemiologico tale epidemia, ma soltanto riferisce quanto era stato rilevato da ricerche sommarie fatte nella contingenza da medici locali.

Altre osservazioni cliniche importanti di peste con altre infezioni, tralasciando quelle meno sicure e discutibili sono le seguenti:

Polverini (Osser. IV) in un ragazzo di 7 anni ricoverato nel Khoja Hospital di Bombay con diagnosi di peste al 4° giorno di malattia, con bubbone quanto una nocciola duro e largamente infiltrato alla regione inguinale sinistra, dai sintomi morbosi che il detto infermo presentava non mette in dubbio che esso sia morto per meningite tubercolare sviluppatasi nel corso della peste bubbonica (2). Spiega altresì le ragioni cliniche ed anatomiche che gli fanno ammettere che la natura della lesione meningea era tubercolare e non pestogena (3).

Un altro caso interessante ci viene descritto dallo stesso Polverini (Osservazione XIII) (4) in un operaio Indù ricoverato all'Ospedale di Bombay. I sin-

(1) Goss. *De l'infection mixte par le bacille de la peste e par le pneumocoque de Fraenkel. Arch. des Sciences Biolog.* St. Petursbourg 1904, vol. X, n. 5.

(2) Polverini. *Loc. cit.*

(3) Il ragazzo R. Assam presentava anchilosi di origine tubercolare, costituzione gracilissima deficiente, alterazioni rachitiche dello scheletro, ottusità dell'apice sinistro, respiro aspro e rantoli. La meningite da peste è quasi sempre della vôlta, quella tubercolare quasi sempre della base.

(4) Polverini. *Loc. cit.*

tomi morbosi più rilevanti e che qui riassumiamo sono stati: Nel cavo ascellare destro, un bubbone quanto una noce, dolente duro, scarsamente infiltrato all'intorno. Lingua patinata secca, pupille normali, colorito itterico delle congiuntive, sensi specifici integri. Temperatura elevata, polso pieno, celere. Cefalea intensa, senza delirio. Fegato un po' ingrossato, accentuato tumore di milza. Nulla ai polmoni, tranne qualche rantolo bronchiale a destra. Assenza di appetito, sete ardente. Al 5° giorno di malattia, caduta della febbre per crisi e con abbondanti sudori.

Fu allora che il Polverini di fronte a questi sintomi, invero non comuni nella peste (1), volle proprio in questo periodo di defervescenza critica, allo scopo di illustrare la oscura diagnosi, praticare sia l'esame del sangue nel quale potè costatare la numerosa presenza di spirilli di Obermeyer, sia l'esame della linfa aspirata dal bubbone ascellare, in cui potè riscontrare presenza di bacilli pestosi, confermati più tardi anche dalle colture tipiche fatte con succo dello stesso bubbone. Fece diagnosi di tifo ricorrente associato a peste bubbonica (2).

Anche interessante e degno di menzione ci sembra il caso riferito da Tchistowitch (3).

Ragazza di anni 9 si ammala presentando temperatura di 40°,4, polsi 160, respirazione 59, vomito e delirio. Ingrossamento dei gangli inguinali e cervicali. Al 3° giorno l'ammalata moriva. All'autopsia si riscontra: petecchie diffuse sul corpo; emorragie nelle pleure, nel pericardio, nel peritoneo, nella mucosa gastroenterica; cuore dilatato, flaccido con note di miocardite con sangue nerastro, polmoni anemici; gangli ascellari, inguinali, mesenterici, retroperitoneali ipertrofici, molli rossi, emorragici, con noduli grigiastri di necrosi; milza ingrossata, molle, di colorito bruno-rossastra, reni con focolai emorragici anche nel cellulare dei calici. Il reperto batteriologico degli organi e dei tessuti esaminati dimostra colture tipiche di streptococchi, di virulentissimo potere patogeno, e colture di bacilli della peste, rilevati specialmente dai succhi glandolari.

Fu fatta diagnosi di streptococcemia e di peste.

Anche Terni ha osservato un caso di polmonite sospetta in cui negli esami degli sputi, egli potè trovare presenza dei bacilli dell'influenza in grandissimo numero associati con bacilli pestosi (4). E però Strong (5), che anch'egli si è occupato dello studio delle infezioni miste, raccomanda per la diagnosi differenziale della peste, spesso non facile, il saggio di strofinare il materiale infetto

(1) Nella peste l'accesso febbrile non è accompagnato da brividi e non risolve mai con sudore; quando appariscono questi sintomi si può esser certi che l'infezione è complicata con altri germi piogeni ed ordinariamente dallo streptococco piogene. TERNI. *Studi sulla peste*. Messina, 1901.

(2) In quel tempo dominava in Bombay un'epidemia di tifo ricorrente.

(3) TCHISTOWITCH. *Epidemie de peste au village de Kolobowka*. Annales de l'Inst. Pasteur, Paris, mai 1900.

(4) Qui non vengono considerati i casi di associazione microbica comuni e frequenti nei bubboni, foruncoli o antraci, dove il bacillo pestoso si trova associato ai comuni germi piogeni, allo streptococco dell'erisipela, al diplococco di Fraenkel, al bacterium coli, al bacillo piocianico ed anche ai protei diversi, in specie quando vi sono suppurazioni aperte.

(5) STRONG. *Conf. intern. per la peste in Mukden*. — Relazione di Signorelli-Tommasi, N. 20, 1911.

sull'addome rasato delle cavie. E del pari Goss (1) che pure ha studiato dal punto di vista sperimentale tale questione raccomanda per la diagnosi delle forme miste di peste o dubbie o sospette le frizioni del materiale sulla pelle rasata, le inoculazioni per la mucosa nasale e per la congiuntiva a seconda le specie di animali.

Ma in tutti questi casi pare a noi che nessuno degli Autori si sia occupato di studiare il meccanismo d'azione dei germi consociati, forse perchè interessava loro di stabilire semplicemente dal punto di vista diagnostico e pratico se si trattasse di un caso di peste o meno.

Invece noi riteniamo che in tali casi d'infezioni miste che interessano specialmente l'apparecchio respiratorio e in cui per giunta la diagnosi clinica non porta alcuna luce sulla essenza del vero processo morboso, sia compito importante dell'igienista di studiare alcuni altri punti del problema che spesso rimangono oscuri, e cioè relativi alla via d'introduzione dei germi infettivi, al tempo in cui essi sono eventualmente penetrati nell'organismo, all'azione specifica ed elettiva di ciascuno di essi, al loro meccanismo d'azione, ai modi e veicoli di contagio, ecc.

Nel caso nostro poi, del gruppo famigliare Lanzafame, data la primitiva diagnosi dei medici di polmonite lobare e la consecutiva sospettata diagnosi di polmonite pestosa, condivisa dalle Autorità sanitarie, pareva anche opportuno la delucidazione di questa ultima diagnosi.

Intanto per la natura del nostro studio non ci riguarda che indirettamente la questione anatomica. Lombardo (2) per spiegare la morte dei soggetti dice che bastano le gravi lesioni riscontrate nei loro polmoni, invocando l'azione concominante ed aggravante delle tossine e del nucleo-proteide (Lustig e Galeotti) del bacillo pestoso su detti organi.

Ci riguarda altresì indirettamente quanto affermano Strong (3), Teague (4) e Crowel (5) che definiscono anatomicamente la polmonite pestosa, dal punto di vista delle sue lesioni specifiche, come un tipo di malattia speciale differente da tutte le altre forme di polmonite.

A noi invece dal nostro punto di vista interessa di assodare che per stabilire una diagnosi di polmonite pestosa primaria o secondaria oltre le alterazioni tipiche dovute al bacillo pestoso o alle sue tossine, occorre un reperto batteriologico che si deve considerare come specifico, e del resto ben messo nella sua vera luce da Childe, Albrecht, Gohn, Gaffky, Pfeiffer, Sticker, Dieudonnè ed altri.

Quando il processo infettivo pestogeno ha invaso il polmone a secondo i vari stadi, negli alveoli, oltre a detriti epiteliali, globuli rossi, elementi cellulari necrosati distrutti, si devono trovare notevoli quantità di bacilli pestosi a

(1) Goss. *Contribution au diagnostic des formes mixte de la peste.* In ordine a facilità e sensibilità l'A. raccomanda: i conigli per la inoculazione nella congiuntiva; i ratti per la mucosa nasale e congiuntivale; le cavie per tutti e tre i processi. Arch. des Sciences Biolog., S. Petersbourg, tome X, 1904.

(2) *Loc. cit.*

(3) Strong. *Summary of Bakter. and Pathol. of pneumon. plague.* Rep. of the Intern. Conf. Mukden, 1911.

(4) Teague. *Studies on pneum. plague.* The Philipp. Journ. of. Scienc., 1912.

(5) Crowell. *Studies on pneum. plague.* The Philipp. Journ. of Scienc., 1911.

grandi focolai, che non mancano altresì come veri zaffi nel lume dei broncheoli, nelle glandule peribronchiali e nel liquido pleurico. Nelle aree polmonitiche e nel tipo lobulare sono tipici i noduli pestosi di grandezza variabile (3-5 centm.) circonscritti da alone infiammatorio, infarciti di bacilli pestosi. I differenti focolai polmonitici si seguono l'uno dopo l'altro lungo il lume di uno stesso broncheolo, sempre zeppi di bacilli pestosi.

Dagli studi accurati sperimentali fatti dai predetti AA. sulle scimmie e sulle cavie risulta che i bacilli pestosi inalati si annidano nei bronchi o vanno direttamente negli alveoli, costituendo il tipo bronchiale o lobulare dei primi stadi e più tardi anche lobare per diffusione del processo (1).

Negli stadi avanzati del processo pneumonico specifico, i bacilli pestosi possono essere in tale abbondanza da trovarsi financo circolanti nel sangue dei capillari polmonari.

Quasi altrettanto può dirsi nei casi di polmonite o bronco-polmonite pestosa secondaria. In questi casi la sintomatologia clinica è quasi simile a quella della polmonite primaria, e i reperti bacillari sono più caratteristici, perchè si può microscopicamente seguire la propagazione dei germi pestosi dai focolai primitivi (tonsille, glandule cervicali, ascellari, peribronchiali) fino ai territori bronco-polmonari, ove vanno a formare quei mucchi, quegli zaffi, quegli infarcimenti necrotici, quei noduli pestosi ricchi di germi, già descritti nei focolai di polmonite pestosa primaria.

Non è quindi più discusso, ma uniformemente confermato, che nella vera polmonite pestosa primaria o secondaria l'agente infettivo nel polmone e nell'espettorato è straordinariamente abbondante (2).

Ora se a quanto è stato esposto si contrappongono i risultati costanti negativi dei reperti batteriologici dei polmoni e dei versamenti pleurici dei tre cadaveri dei Lanzafame (che dovrebbero rappresentare il territorio più vasto d'invasione dei germi pestosi), nei quali invece mai si è potuto ricavare un preparato dimostrativo, una coltura chiara con presenza di bacilli pestosi, dobbiamo pur convenire, indipendentemente dalle alterazioni anatomiche degli organi predetti, non tipiche nè specifiche per la peste, che i tre Lanzafame non soccombettero per polmonite pestosa primaria o secondaria, ma invece per polmonite lobare da pneumococco di Fraenkel, come il reperto batteriologico ebbe largamente a dimostrare e come il reperto anatomico ebbe a confermare.

Infatti il Lombardo (3), basandosi sui reperti anatomici e sulle alterazioni riscontrate nei polmoni, affermò di trattarsi di polmonite lobare fibrinosa da diplococco di Fraenkel, il quale germe per conto proprio determinò il processo infiammatorio bronco-pleuro-polmonare.

(1) Anzi in rapporto alla enorme quantità di bacilli che si riscontrano in tali forme Strong, Crowell e Teague raccomandano di servirsi nelle preparazioni colorate con ematossilina ed eosina di piccoli ingrandimenti, i quali da un lato permettono di rilevare le alterazioni patologiche dell'organo e dall'altro non lasciano sfuggire o confondere con eventuali detriti la presenza dei grandi ammassi dei bacilli pestosi colorati in bleu.

(2) Sarebbe stato certamente utile se si fosse fatto a suo tempo un esame batteriologico dell'espettorato degli altri due individui consecutivamente colpiti, per quanto noi riteniamo che il risultato sarebbe stato analogo a quello del primo caso. Tuttavia ciò avrebbe contribuito a chiarire un po' meglio la questione dal punto di vista clinico.

(3) LOMBARDO. *Loc. cit.*

Per spiegare poi le profonde e gravi alterazioni polmonari, insolite nelle comuni forme diplococciche fibrinose, egli pensa, in base ai reperti batteriologici ottenuti nel nostro Istituto, rappresentati nella milza dalla presenza esclusiva o quasi del bacillo pestoso, pensa che il diplococco abbia potuto assumere un particolare grado di virulenza o per l'associazione del bacillo della peste o per l'azione generale a distanza esercitata dal nucleo-proteide pestoso. E l'ipotesi avrebbe il suo valore dopo quanto è noto sulle alterazioni anatomiche che induce negli organi e nei tessuti l'endotossina pestosa, alterazioni uguali a quelle determinate dal bacillo stesso (Galeotti). Secondo questa veduta non sarebbe necessaria o indispensabile un'azione consociata nei polmoni da parte dei due germi, come vera associazione microbica, bastando l'azione a distanza del bacillo pestoso il quale localizzato in qualsiasi territorio dell'organismo lontano dai polmoni, coi suoi prodotti tossici si può rendere responsabile di quanto risulta a carico del pneumococco.

Da ciò si desume che essendosi trovati costantemente i germi pestosi nella milza dei tre cadaveri, e probabilmente pochi in circolo (sangue del cuore), i colpiti o dovevano avere in incubazione in qualche punto dell'organismo il bacillo pestoso, prima di incorrere nella polmonite, o dovevano essere già prima in corso della infezione pneumococcica e contagiarsi di peste dopo, o dovevano infine trovarsi sotto l'azione latente di una infezione pestosa primitiva che avesse risvegliati, virulentati e messi in azione i diplococchi del Fraenkel esistenti come ospiti abituali nell'apparecchio respiratorio dei colpiti.

Questo rilievo che non è una sottigliezza, portato nel campo epidemiologico, può avere la sua importanza.

Se i malati erano, come di fatto erano pestosi, bisogna indagare quale fu eventualmente il primo veicolo del contagio, tanto più che noi pensiamo « che non sempre siamo in grado di spiegare le possibilità di esso contagio, basandoci sopra quei pochi elementi epidemiologici che crediamo sufficienti e che presumiamo di conoscere nel campo, non sempre chiaro, dell'infezione pestosa ».

Cominciando dal primo caso (Lanzafame Angela), non sfugge ai medici, nè ai consecutivi osservatori, tanto all'esame obbiettivo dell'inferma, quanto al reperto anatomico, il fatto importante della presenza più o meno pronunciata di un'adenite al collo. E quindi è facile la ricostruzione etiologica del caso.

La donna doveva essere già predisposta ad un catarro di natura pneumococcica (1), quando presumibilmente venne contagiata di peste direttamente o indirettamente dal marito, scaricatore di grano e frequentatore dei mulini dichiarati infetti. La malattia pestosa dovette esordire colla consueta primaria forma bubbonica. La natura di detto bubbone (adenite al collo) dovette essere poco dolente, poco pronunziata, o almeno tale si deve ammettere per il mancato rilievo di esso, da parte dell'inferma. Ai medici, però non sfuggì a tempo op-

(1) Nella stagione autunnale per gli improvvisi scarti di temperatura sogliono essere più frequenti i casi di polmonite in Catania anzichè nelle altre stagioni, indipendentemente dall'altro fatto che le lavoranti nella Manifattura dei tabacchi dànno un notevole contributo alle malattie dell'apparecchio respiratorio. De Gaetani (loc. cit.) dice appunto che la donna ebbe occasione di esporsi a un forte esquilibrio di temperatura, dopo il quale si mise a letto.

portuno il fatto del bubbone al collo. Ma fuorviati del reperto batteriologico dell'espettorato che fece rilevare sola presenza di pneumococchi di Fraenkel, essi ritenendo per tanto scartato il sospetto della peste rientrarono nel concetto della primitiva diagnosi clinica e si preoccuparono semplicemente dei disturbi dell'apparecchio respiratorio, sempre più incalzanti nella loro gravità, lasciando inconsiderato, perchè non accertato ogni altro fattore causale o concomitante (1).

Dal suo canto il diplococco dovette o assumere una speciale virulenza, esaltata dall'azione generale e continua delle endotossine eliminate dal bacillo pestoso insediato nel bubbone, oppure esso pneumococco dovette trovare nei polmoni un terreno di più facile aggressione per l'azione debilitante ed alterante esercitata dalle endotossine pestose sui tessuti polmonari, in modo da diminuire o annientare ogni resistenza organica di essi, di fronte alla sua azione sempre invadente e minacciosa. Come d'altro canto non si può escludere che i due fattori abbiano agito in concomitanza e contemporaneamente, con le alterazioni profonde infiammatorie da un lato e con quelle degenerative e necrotiche dall'altro lato.

Ma se una plausibile spiegazione trova il 1° caso, di contagio primitivo di peste della moglie da parte del marito portatore sano e di una occasionale contemporanea o precedente recrudescenza del pneumococco, già esistente nell'apparecchio respiratorio della colpita, non altrettanto può dirsi dei due casi consecutivi dei genitori, cioè della madre e del padre Lanzafame, ammalatisi prima l'una e poi l'altro, dopo la figlia, e soccombenti ugualmente alla distanza di pochi giorni fra loro.

Potevano invero prendere l'infezione pneumococcica nell'ambiente della stanza infetta nell'atmosfera dei malati, la madre dalla figlia, il marito dalla moglie, secondo l'ordine in cui si infettarono e soccombettero; ma in tali casi il diplococco, per quanto esaltato nella sua virulenza, doveva agire esclusivamente per suo conto, cioè determinando un decorso clinico e un reperto anatomico più conforme alla natura dell'ordinaria polmonite lobare. E d'al tro canto, data la intima assistenza ai malati, bisogna pensare che il contagio successivo avvenne molto probabilmente per le particelle infettanti eliminate colla tosse e quindi per inalazione diretta del diplococco il quale a causa della sua esaltata virulenza, trovò subito posto favorevole nell'ambito polmonare dei colpiti per esercitare la sua azione flogistica.

Invece i predetti casi 2° e 3° mostrarono un decorso clinico, un reperto anatomico e un reperto batteriologico conformi al 1° caso. E di conseguenza bisogna ammettere che anche in essi il contagio primitivo fu di peste (in ambo i

(1) Il bubbone certamente non dovette essere rilevato dalla paziente ma solo dai medici. Non è sempre necessario che esso assuma una notevole grandezza per dare i fenomeni generali dell'azione tossica del nucleo-proteide. E d'altro canto i fatti polmonari incalzando, prendevano il sopravvento sui fatti locali che restavano inconsiderati. Questo caso dovette in primo tempo essere analogo al caso di Grasso Maria Cristina, già riportato in precedenza, nel quale il medico, chiamato per i fatti allarmanti dell'apparecchio respiratorio che simulavano un incipiente processo pneumonico localizzato a destra, fece diagnosi di polmonite; ma dovette più tardi cambiare diagnosi, cioè dopo due giorni, quando fu avvertito dall'ammalata che essa era molestata dal dolore puntorio di un bubbone inguinale incipiente dapprima trascurato.

casi si trovarono all'autopsia tumidi e risentiti i gangli ascellari ed inguinali) trasmesso loro dal genero per indumenti di lavoro sporchi, per biancherie personali e da letto sudice ed infette, non escluso il trasporto in casa di spazzatura di grani dei mulini infetti, oltre le pulci ed altri parassiti, tanto più che in quelle contingenze, non essendo nei familiari ancora penetrato il sospetto di un contagio pestoso, nessuna cautela nella vita domestica da loro veniva praticata per personale difesa. (1)

E così riassumendo: *non* dunque *vere e proprie polmoniti pestose nei tre Lanzafame, ma polmoniti lobari da diplococco di Fraenkel,* divenute gravissime mortali senza dubbio, per la presenza del bacillo pestoso nei colpiti, comunque primitivamente penetrato nonchè delle sue tossine, le quali hanno provocato reperti anatomici, microscopici e batteriologici, più a carico della forma consociata (pneumococco) anzichè del germe provocatore stesso (bacillo pestoso); indipendentemente anche dal fatto sperimentale che il processo pneumonico assume tante volte un decorso più rapido della infezione pestosa di forma bubbonica. (Goss. loc. cit.).

***

Se ora diamo uno sguardo nel vasto campo delle malattie infettive, facilmente troviamo analoga corrispondenza nei fatti clinici, anatomici e batteriologici con quanto è stato trovato nell'*influenza,* ed illustrato con molta accuratezza dagli studiosi del Laboratorio Batteriologico della Direzione Generale della Sanità Pubblica (Gosio, Missiroli, Caldarola, Santangelo) (2). Costoro hanno dimostrato che si possono avere delle forme di *polmoniti* cosidette *da influenza,* in cui il bacillo di Pfeiffer ha determinato l'invasione nelle vie aeree dei diplococchi della polmonite o di altra flora propizia, con disturbi e lesioni più a carico di questi, anzichè del germe provocatore.

La tossicità spesso elevatissima del bacillo di Pfeiffer, come quello della peste, e la rapida digestione leucocitaria, determinano il rapido assorbimento delle tossine, che diminuendo le difese organiche esaltano la virulenza dei germi consociati con germi delle flore propizie, producendo alterazioni discrasiche e funzionali in apparenza più a carico di questi ultimi anzichè del primo germe provocatore.

Ad analoghi risultati e confermando questi concetti perveniva il Livierato, assumendo che le tossine del bacillo di Pfeiffer favoriscono l'attecchimento di altri germi, determinando recettività abnormi, aggravando, accorciando o snaturando i decorsi infettivi (3).

Nei nostri casi però di *polmonite da diplococco* di Fraenkel in individui già pestosi, nei quali i fenomeni clinici e i reperti anatomici per quanto gravi rientrano senza molto snaturarsi nel campo della polmonite lobare da diplococco, si potrebbe pensare o a una vera consociazione batterica del bacillo

(1) Vale la pena di porre in rilievo che nelle abitazioni dei colpiti non si rilevò moria di topi, nè prima nè dopo l'infezione dei malati.

(2) Gosio. *Ricerche batteriologiche sull'influenza.* Roma, Annali d'Igiene, 1922, fasc. 1°.

(3) Livierato. *Ueber die Wirkung der Influenza auf den Verlauf verschiedener infectionskrank.* Central f. Bakter., Vol. 43, fasc. 2°.

pestoso col pneumococco, con un reperto conglobante la somma delle singole azioni, o ad un'azione tossica del bacillo pestoso, il quale colle sue endotossine determinerebbe preliminari alterazioni dei tessuti polmonari, sui quali il pneumococco per mancanza di ogni difesa organica e di resistenza di detti tessuti, ha avuto ragione di svolgere la sua attività patogena, virulenta eventualmente, determinando processi anatomici in apparenza più a suo carico anzichè dell'altro.

In questo secondo caso il bacillo pestoso, non rappresenterebbe solo una vera e propria aggressina, ma altresì un agente che produrrebbe delle alterazioni di questi tessuti ed organi, sui quali prende il sopravvento il pneumococco, dando al processo tutta la grave fisonomia della lesione anatomica, che è caratteristica di quest'ultimo.

***

E se anche la epidemiologia deve portare il suo contributo in questi episodi, in cui spesso si parla, anche da sanitari oculati, piuttosto facilmente, di peste polmonare, ingenerando confusione anche nel campo epidemiologico, dobbiamo ricordare, quanto ho avuto occasione di rilevare in altri miei lavori, che nella forma morbosa di vera peste polmonare primaria o secondaria, il contagio è diffusissimo e mai limitato a una sola persona ma a quasi tutti i componenti di una famiglia, amici, assistenti, visitatori, infermieri, medici, ecc. che trafficano nell'ambiente del colpito.

Ad ogni colpo di tosse fra muco e saliva il malato dissemina colle goccioline del liquido lanciato a distanza dal suo letto delle quantità piuttosto enormi di bacilli, in modo da infettare non soltanto la sua atmosfera intorno al capezzale, ma quella dell'ambiente. I casi di contagio in queste forme sono gravissimi e numerosi. E come esempio, oltre le gravi epidemie di polmoniti pestose, in cui il contagio si mostra di una diffusibilità straordinaria e la mortalità è del cento per cento (e ci ammaestri la grave epidemia di peste polmonare della Manciuria), ne valga nel suo piccolo l'episodio riferito da Kitasato nell'epidemia di Osaka nel 1899 (1) e che qui vale la pena di riferire.

In una filanda una ragazza ammala e muore di peste polmonare. La malattia non viene riconosciuta, e scambiata per polmonite catarrale. Dei sei membri della sua famiglia, cinque ammalano di polmonite pestosa e muoiono. Vengono chiamati per la cura dei detti individui tre medici, i quali ugualmente muoiono di peste polmonare, dopo di aver trasmesso a loro volta a cinque loro congiunti la malattia per la quale anche questi morirono.

E se qualche altro esempio più recente si può desiderare a conferma del predetto, basta come altrettanto istruttivo l'episodio illustrato recentemente da Nicolle e Gobert (2) sui focolai di peste pneumonica in Tunisia, negli anni 1923-24. Caratteristico è il focolaio del febbraio 1924 di Tunisi e Dierba che

---

(1) KITASATO, TAKAKI, SHIGA, MORIYA. *Rapporto sull'epidemia di peste in Kobé ed Osaga, dal nov.* 1899 *al genn.* 1900. Tokio 1900. D.r Rosenau, Public Health Report., Vol. XVI.
(2) NICOLLE e GOBERT (loc. cit).

riferiremo: Di 5 negri assieme conviventi, 2 muoiono il 24 gennaio di polmonite, gli altri 3 lasciano Tunisi per andare a Dierba. Di essi 2 muoiono in viaggio, il terzo perviene a casa il 29 gennaio; dove contagia la sua famiglia composta di 6 persone che tutte morirono, le quali a loro volta contagiarono mortalmente 4 famigliari assistenti (1).

E come conclusione ed ammaestramenti che si possono desumere da quanto è noto e dalle nostre suesposte osservazioni, diremo che non devesi mai parlare di peste polmonare, che tanta preoccupazione può portare nel campo epidemiologico, se le ricerche batteriologiche dell'espettorato dei malati e quelle dei loro organi respiratori dopo morte, non abbiamo assodato quel reperto che è tanto caratteristico e specifico in simili casi.

Del resto anche prima di tali ricerche il decorso epidemiologico nei casi di polmonite pestosa ci mette ben presto malauguratamente sull'avviso, prevenendoci nella diagnosi tanto clinica quanto batteriologica.

II.

Istituto di Clinica Medica della R. Università di Roma
Direttore: Prof. V. Ascoli.

Contributo allo studio delle complicazioni artico ari nell'infezione tifoide.

Dott. A. Cristoforo Ferrari, assistente interno.

Se le complicazioni articolari durante le infezioni tifiche dovute al medesimo agente patogeno della malattia principale non sono delle più frequenti delle più gravi e pericolose *usque ad vitam*, pure hanno la loro importanza perchè dalla conoscenza e dalla esatta valutazione di esse si possono trarre cognizioni utili specie per la prognosi e la terapia.

Si può dire che la letteratura su tale argomento sia sorta, almeno la più importante dopo la scoperta del bacillo responsabile di tale infezione per opera di Eberth nel 1880.

Ma i primi e vaghi accenni alle complicazioni articolari durante l'infezione tifica li dobbiamo a Bazin, che nel 1834 ha descritto una affezione tifoidea artritica. Bouillaud nel 1841 riferisce la storia di una malata che durante una infezione tifoide grave ebbe complicazione delle articolazioni, della spalla, del gomito e tibio-tarsica. Così Cappelle nel 1861 riporta tre casi di lussazione della testa del femore nel corso di una infezione tifoide e Gueterbock nel 1874 riferisce 4 casi di complicanze articolari durante la malattia che parecchio tempo dopo, e fra questi importante quello di un bambino di anni 10 il quale nel decorso della infezione ebbe parecchi versamenti nelle articolazioni e nove settimane dopo la guarigione, una lussazione spontanea iliaca dell'ança sinistra.

---

(1) Molti altri episodi analoghi si potrebbero riferire, descritti da Reynaud, Colombani, ecc., ma non è qui il caso.

Il primo studio però di un certo valore, anche per la notevole casistica riportata su tale argomento, è quello comparso in America nel 1877 per opera di William Keen, lavoro in cui sono riportati ben 43 casi di complicazioni articolari nel corso dell'infezione tifoidea: «tali affezioni articolari, dice Keen, ora sono estese a più o meno grande numero di articolazioni, e rivestono allora un carattere reumatico o plenico, ora limitate ad una sola articolazione. Queste ultime sono le più importanti perchè prendono di solito le grandi articolazioni e cioè, gomito, spalla, collo del piede, ginocchio, ma sopratutto anca».

Dopo le pubblicazioni di Bonnet, di A. Robin, di Balzer, si giunge nel 1883 a Bourcj al quale dobbiamo uno studio particolareggiato sulle artropatie delle malattie infettive nel quale è dedicato un capitolo a quelle delle infezioni tifoidee dove fa rilevare la grande rarità delle artropatie tifose. Artriti suppurate nel decorso dell'infezione tifoide furono constatate da Ménard, da Godaud, da Doleris. Però i casi clinici fino a questo momento riportati nella letteratura, non potevano essere completi dato che mancava il reperto batteriologico, ma dopo che Eberth nel 1880 ebbe scoperto il bacillo del tifo nella milza e nelle ghiandole mesenteriche e Gaffky nel 1884 ne ebbe studiato i mezzi culturali e precisati i caratteri morfologici furono pubblicati casi di indubbia localizzazione del bacillo del tifo nelle articolazioni. Così abbiamo Sminov che in un malato di tifo rileva un'artrite suppurata del ginocchio dal cui liquido si isolò il bacillo eberthiano. Chibret e Delanglande parlano di un ammalato di artrite tifica dall'articolazione del quale venne estratto un liquido torbido che diede sui differenti terreni di cultura delle colonie di bacilli di Eberth. Breton-Vansteenberghe illustrarono casi di artrite in cui si potè isolare il bacillo del tifo e con loro pure Freyhan, Bosnières, Phocas. Keen nel 1898 in un secondo lavoro in cui passa in rivista circa 1700 casi, rileva diverse complicanze chirurgiche della infezione tifoide e descrive lesioni articolari, specie dell'anca. Martin e Robertson 1895, Schneider 1898, Jhonson nel 1900 parlano di complicazioni articolari nel liquido delle quali hanno isolato il bacillo del tifo. Interessanti sono le comunicazioni di Robin e Leredde, di Terrile, di Bayon e Lesieur, di Savy nelle quali si rileva come l'infezione tifoide s'iniziò primieramente con le localizzazioni alle articolazioni di tutto il corpo, forma questa alla quale venne dato il nome di artrotifo. Parlarono poi dell'argomento Florange, Larue, Walter, Meyer, Murphj, Straus; ed in Italia: Tassone che nel 1919 illustra un caso interessante in un giovane di 23 anni in cui la infezione tifoide determinò alterazioni profondissime delle articolazioni a tipo iperplastico che diedero esito a vere deformazioni e Oliva che nel 1923 da un caso clinico osservato fa uno studio completo e dettagliato delle complicazioni articolari in tifosi con interessanti esperienze sugli animali.

Il caso che io seguii nella clinica medica se non porta le note di una eccessiva importanza clinica, riveste indubbiamente i caratteri di una certa rarità di complicazione che merita di essere illustrato onde poter trarne qualche conoscenza e portare un contributo allo studio di tali complicazioni.

Trattasi di una bambina dodicenne nell'anamnesi famigliare della quale nulla vi è d'importante da rilevare così pure ben poco v'è nella personale se si eccettui una affezione indeterminata a dieci anni caratterizzata da febbre, diarrea con scariche frequenti e premiti, cefalea e anorresia. La malattia che

la costrinse a chiedere ricovero in clinica ebbe origine nel 20 marzo 1922 con forte peso al capo sulla regione frontale e con copiosa epistassi, limitata alla narice sinistra, epistassi che durò circa un'ora e non si è ripetuta nei giorni successivi: dopo di essa la pesantezza del capo scomparve e non si presentò più: rimasta un poco pallida per qualche giorno stette ancora bene senza alcun disturbo particolare, andando a scuola, giuocando e mangiando regolarmente, senonchè verso i primi di aprile, cominciò a notare debolezza generale, diminuzione di appetito senza cefalea, non brividi, non vomito, non dolore in alcuna parte del corpo; si mise a letto perchè avvertiva febbre. Il giorno dopo si alzò; ma quindi ricadde con febbre e questa volta con diarrea, con scariche frequenti, feci liquide senza muco, nè sangue. Tale febbre non era accompagnata nè da dolori articolari ossei, nè da cefalea, nè da vomito, nè da nausee ed ha continuato fino all'entrata in clinica.

All'esame obbiettivo si trova uno sviluppo scheletrico mediocre, rispetto all'età senza malformazioni e senza stigmate di rachitismo. Nutrizione scaduta, sanguificazione discreta, non esantemi, nè enantemi. Polso 120, respiro 24, temperatura 37°.8, faringe arrossato, nulla a carico delle tonsille nè del collo e della tiroide.

Il torace di forma regolare, simmetrica, si espande bene, nulla di rilevabile, alla ispezione, palpazione, percussione, ascoltazione.

Cuore è nei limiti, sano, con toni netti, senza rumori accessorii, azione ritmica frequente, così il polso è ritmico, uguale a pressione media.

Apparato digerente, lingua secca, ricoperta di patina biancastra alla base, un po' arrossata ai margini ed alla punta, addome leggermente meteorico con cicatrice ombellicale avvallata, poco trattabile, modicamente dolente alla palpazione in tutti i quadranti, non liquido nella cavità peritoneale.

Fegato in alto alla sesta costola sulla emiclaveare, in basso si palpa a un dito dalla arcata costale di consistenza normale, liscio, indolente.

Milza. Si palpa ad un dito dall'arco costale, di consistenza leggermente aumentata, indolente.

All'esame dell'apparato linfo-glandolare si rivelano numerosi, piccoli gangli duri, spostabili, indolenti in tutte le stazioni.

Nulla a carico del sistema nervoso.

Durante la degenza in clinica si notano i seguenti fatti: Dal 10 al 15 le condizioni della malata si mantengono buone, la temperatura a tipo remittente oscilla fra i 38° e i 39°.5. Nulla a carico dell'apparato respiratorio. La lingua invece è assai patinosa e l'addome spiccatamente meteorico. Compaiono le prime roseole posteriormente alla base del torace che si estendono poi all'addome.

Il giorno 15, mentre continuano le condizioni generali ad essere buone e nulla si nota all'esame dell'apparato respiratorio, compare un dolore alla radice della coscia che si mette in evidenza con la pressione del triangolo di Scarpa e specialmente nella regione glutea: si provoca dolore pure nei movimenti passivi dell'anca sinistra. Nulla si provoca con la pressione del calcagno a gamba estesa, nè sulla cresta iliaca, nè lungo il decorso dello sciatico. La temperatura continua col suo andamento remittente senza elevazioni eccezionali.

Il giorno 16 trovasi negativo l'esame del torace, persiste invece meteorismo addominale spiccato, la paziente tiene l'arto inferiore sinistro leggermente rotato all'esterno, i movimenti spontanei nell'articolazione dell'anca sono aboliti: nei movimenti passivi s'incontra notevole resistenza per la contrazione di tutti i muscoli della coscia e per il dolore vivo che si provoca. Dolente la pressione sul grande trocantere sinistro; dolente l'interlinea articolare.

Dal 16 al 22 aprile persistono vivi e forti dolori dell'articolazione coxofemorale s., la radice della coscia appare alquanto tumefatta. Le condizioni generali si mantengono immutate. Lingua sempre patinosa, addome meteorico. La temperatura è ad andamento irregolare con cuspidi piuttosto elevate che raggiungono ed oltrepassano i 40. Il polso oscilla fra i 100 ed i 130: viene applicato un apparecchio di tiraggio ed i dolori mano mano si fanno meno accentuati (I radiografia).

Dal 23 al 29 aprile si nota un leggero miglioramento nelle condizioni generali, così l'addome è scarsamente meteorico; le condizioni locali dell'articola-

zione coxo-femorale sono immutate, i dolori sono sempre vivi e forti. È comparsa leggera cefalea, ma non si trova accenno a Kernig ricercato sulla gamba sana con la manovra di Lassec. Sospeso il tiraggio si nota che l'arto può essere mobilizzato, procurando però vivo dolore. La temperatura è alquanto più attenuata ed al mattino si hanno remissioni a cifre normali.

Dal 30 al 7 maggio continuano a migliorare le condizioni generali e così pure si attenuano i dolori coxofemorali ed assai diminuita è la resistenza passiva. Tolto l'apparecchio di trazione i dolori si sono mostrati vivi e ne hanno richiesto di nuovo l'applicazione. Il ventre è meno meteorico, la milza si palpa ad un dito dall'arco, il fegato a due dita.

Dall'8 al 15 maggio le condizioni generali si fanno buone. La lingua è umida con scarsissima patina, l'addome trattabile, indolente. L'articolazione dell'anca è pure spontaneamente indolente, la pressione esercitata lungo la piega inguinale non provoca alcun dolore, i movimenti attivi sono limitati non per dolore all'anca ma per la evidente atrofia dei muscoli. I movimenti passivi sono possibili e non provocano che modico dolore. Scomparsa è la resistenza per la contrazione dei muscoli (II radiografia).

Dal 15 al 23 maggio progressivo e continuo miglioramento delle condizioni generali. Appetito buono, la milza non si palpa nemmeno nelle profonde inspirazioni. A carico dell'articolazione dell'anca, si rileva che il solco inguinale appare spianato ed indolente è anche la pressione esercitata con una certa forza, mentre dolore si provoca sempre con la pressione sul trocantere e sui glutei.

Dal 23 al 30 maggio il dolore spontaneo all'articolazione coxofemorale è scomparso, non si provoca con la pressione nè si incontra resistenza: solo nei movimenti passivi la paziente avverte modica dolorabilità.

Dal 1° maggio al 1° luglio, la paziente viene sottoposta ad elioterapia, a movimenti passivi, a decubito prono senza tiraggio per circa due ore al giorno. I movimenti passivi dell'articolazione non hanno determinato rialzo sensibile di temperatura nè dolore si suscita con la pressione sull'interlinea o per compressione sul calcagno (III e IV radiografia).

Il giorno 9 luglio la paziente lascia la clinica e può reggersi in piedi e camminare. Nella deambulazione però inclina il bacino a sinistra e l'andatura ricorda un po' quella della lussazione dell'anca. Nel decubito supino l'arto è in posizione normale, i movimenti attivi e passivi si compiono bene.

Esami speciali praticati:

urina, albumina, tracce;
zucchero assente, così acetone ed indacano.

Esame del sedimento: qualche emazia, scarsi cilindri ialini, granulosi, leucociti e cellule di sfaldamento delle basse vie urinarie.

Cutireazione con la tubercolina di Koch negativa.

Esame del sangue: emoglobina 0,58; globuli rossi 3,340,000; globuli bianchi 6,800; valore globulare 0,87.

Formula leucocitaria: neutrofili 63 %; eosinofili 0; basofili 0; linfociti 36; monociti 1.

Emocoltura positiva per il bacillo del tifo.

Siero diagnosi di Widal: positiva per il tifo ad 1 su 75 e ad 1 su 150; negativa per il paratifo A e B.

Reazione di Wassermann nel sangue, negativa.

Conta dei globuli bianchi, ripetuta varie volte a distanza, ha dato le seguenti modificazioni: dopo 20 giorni 10.400, dopo un mese 13.600.

Delle radiografie praticate parlerò nel corso della discussione.

Venendo ora alla discussione diagnostica del caso non credo si possa dissentire dal trattarsi nella nostra paziente di un caso d'infezione tifosa e per tale diagnosi tutto abbiamo di classico: sia i fatti clinici che i fatti sierologici (insorgenza piuttosto subdola e lenta, periodo prodromico corrispondente tipo e decorso della febbre, modico tumore di milza e del fegato con leggero aumento della consistenza degli organi, non dolenti. Lingua secca ed arrossata ai bordi comparsa di roseole caratteristiche; emocoltura positiva con sierodia-

gnosi pure positiva ad 1 su 150 e ad 1 su 75 per il bacillo di Eberth). Ma la importanza e la rarità del caso non sta nella diagnosi per la malattia generale ma bensì nella valutazione esatta della affezione coxofemorale insorta in 20ª giornata di malattia.

Quali possono essere le diagnosi differenziali che noi possiamo e dobbiamo prospettare? Trattasi in questo caso di artrite coxofemorale tubercolare? Di reumatismo articolare acuto con localizzazione ad una sola articolazione, oppure di artrite coxo-femorale tifica? Queste le diagnosi che si presentano come più discutibili tralasciando di affacciare altre ipotesi che non farebbero altro che rendere scolastico il caso. Eliminiamo subito il sospetto di una monoartrite reumatica perchè contro di essa sta il decorso e tutta la sintomatologia clinica senza dire che tali affezioni sono d'una rarità eccezionale e mi fermerò più a lungo sulla diagnosi differenziale della forma tubercolare e di monoartrite tifosa.

Che in questo caso si possa trattare di forma tubercolare potrebbesi benissimo sostenere e tale ipotesi potrebbe fondarsi sopra un dato di una importanza grandissima e cioè l'esame radiografico che se non dà un reperto netto della coxite tubercolare non c'illumina grandemente su quale forma deve fermarsi la nostra attenzione; anzi fra tutte, più a quella si avvicina. Infatti la radiografia ci dice d'aver trovato:

Uno slargamento dell'interlinea articolare verso il basso con opacità dell'interlinea stessa. La testa appare netta ma è sfumata verso il basso, non esistono fenomeni di rarefazione.

Nè potrebbe contrastare il fatto della cutireazione negativa, a tale concezione diagnostica, che se ha scarso valore negli adulti, ne acquista uno maggiormente più spiccato mano mano discendiamo ai primi anni di vita (e qui trattasi di una bambina di 12 anni) giacchè noi ci troviamo dinanzi ad una piccola paziente affetta da una malattia piuttosto grave e debilitante che potrebbe benissimo, per le ripercussioni che ha su tutto l'organismo, dare uno stato di anergia di modo che non siano messi in evidenza gli scarsi poteri difensivi dell'organismo.

Nè in fondo potrebbero contrastare i precedenti famigliari della paziente, dato che non infrequentemente troviamo casi di tubercolosi in cui il gentilizio nulla mette in evidenza (benchè noi siamo d'avviso che l'ereditarietà abbia un peso importantissimo nello sviluppo di simile malattia). Nè potrebbesi eccepire il fatto di non aver trovato nessu focolaio al polmone, benchè i fatti articolari sono di regola secondari (non eliminando l'eventualità di una forma primaria), ma se noi ammettiamo che vi possa essere un piccolo nodulo nel polmone e che sfugge alle nostre ricerche cliniche semeiologiche e qualche volta anche alle indagini radiografiche; nodulo primitivo che fu descritto da Parrot e quindi da Gound avremo nemmeno in simile dato un fatto assoluto per poter escludere tale supposizione diagnostica. Ma quello che ci fa senza dubbio escludere tale concezione, si è che nel caso sopra descritto noi ci trovavamo fino al giorno 15 aprile con una malata affetta d'infezione tifoide, che non accusava nessun dolore alle articolazioni e che improvvisamente il 15 aprile comincia a notare una dolenzia all'anca sinistra che si accentua sempre più

fino a rendersi eccessivamente molesto ed insopportabile con tutti i caratteri di un processo acutissimo a carico dell'articolazione coxofemorale sinistra e un reperto radiografico così grande ed imponente in sì breve tempo. Ora può un processo tubercolare avere questo inizio e questo sviluppo?

No, evidentemente, poichè il processo tubercolare è eminentemente un processo cronico e mette un certo tempo prima di dare alterazioni del genere di quelle trovate con la radiografia nella nostra inferma. Ed esclusa principalmente per questa ragione ma anche perchè se si fosse trattato di coxite tubercolare noi avremmo dovuto rilevare rarefazione delle ossa, con fungosità, la forma tubercolare, non ci resta che pensare si tratti di artrite tifica durante una infezione tifosa.

Che questa probabilità di complicazione esista noi abbiamo già detto parlando della letteratura: infatti molti autori hanno isolato il bacillo del tifo e l'hanno coltivato in culture pure dal pus di diverse articolazioni. E questa affermazione non è certamente senza importanza giacchè se avessimo il concetto semplicista di Bouchard e del suo allievo Bourcy sopra i pseudo reumatismi, senza esitazione si ammetterebbe trattarsi di artrite tifica: ma De Lapersonnecon Fraenkel e Marfan riprendendo la questione nel 1888 dichiarano: « gli accidenti articolari che sopravvengono nel corso o al termine di una malattia infettiva (essendo messa da parte la coincidenza possibile ma assai rara di una malattia infettiva e di un vero reumatismo) dipendono sia dalla causa patogena di questa malattia, sia dalla causa patogena di una infezione secondaria sovrappostasi alla infezione primitiva, questa infezione secondaria essendo abitualmente lapiemia ma potendo essere anche la difterite, la polmonite, ecc. ». E qui mi sia permesso di aprire una piccola parentesi per trattare la questione del potere piogeno del bacillo del tifo.

Per un certo tempo si credette che la capacità di produrre pus fosse solo dei comuni piogeni in seguito si è potuto constatare che una serie di microrganismi in date circostanze e in grado maggiore o minore possono dare veri processi suppurativi. Le suppurazioni ossee, articolari, glandolari sottocutanee che, pur costituendo un fatto relativamente raro per le forme articolari e più frequentemente per le forme ossee, possono complicare il decorso o gli ultimi periodi o la convalescenza della febbre tifoide secondo alcuni autori (Brieger, Ehzlich, Reclingausen, Klein, Eplinger, Gaffyj, Neumann, Patella, Mircoli, Chauffard, Legendre, ecc.), sarebbero dovute a piogeni comuni i quali possono penetrare nell'organismo attraverso le ulcerazioni intestinali e dalle piaghe da decubito. In seguito però Fränkel, Tavel, Roux, Vinay, Veichselbaum, Valentini, Orlof, Colzi, Chantemesse, Vidal, ecc., riscontrarono in ascessi di varie parti del corpo sorti durante o dopo l'infezione tifica in periostiti ed osteomieliti suppurate, il solo bacillo del tifo. Si dice che ciò possa avvenire in quanto i bacilli piogeni della comune suppurazione scompaiono più rapidamente per la loro minore capacità vitale di fronte al bacillo di Eberth; ma Colzi con belle esperienze riuscì a dimostrare che iniettando nel circolo venoso di conigli una coltura di bacilli del tifo e consecutivamente producendo loro una frattura sottocutanea, si otteneva la formazione di un ascesso nel focolaio di frattura, nell'ascesso esisteva come germe unico il bacillo del tifo e ciò 17 volte su 28 co-

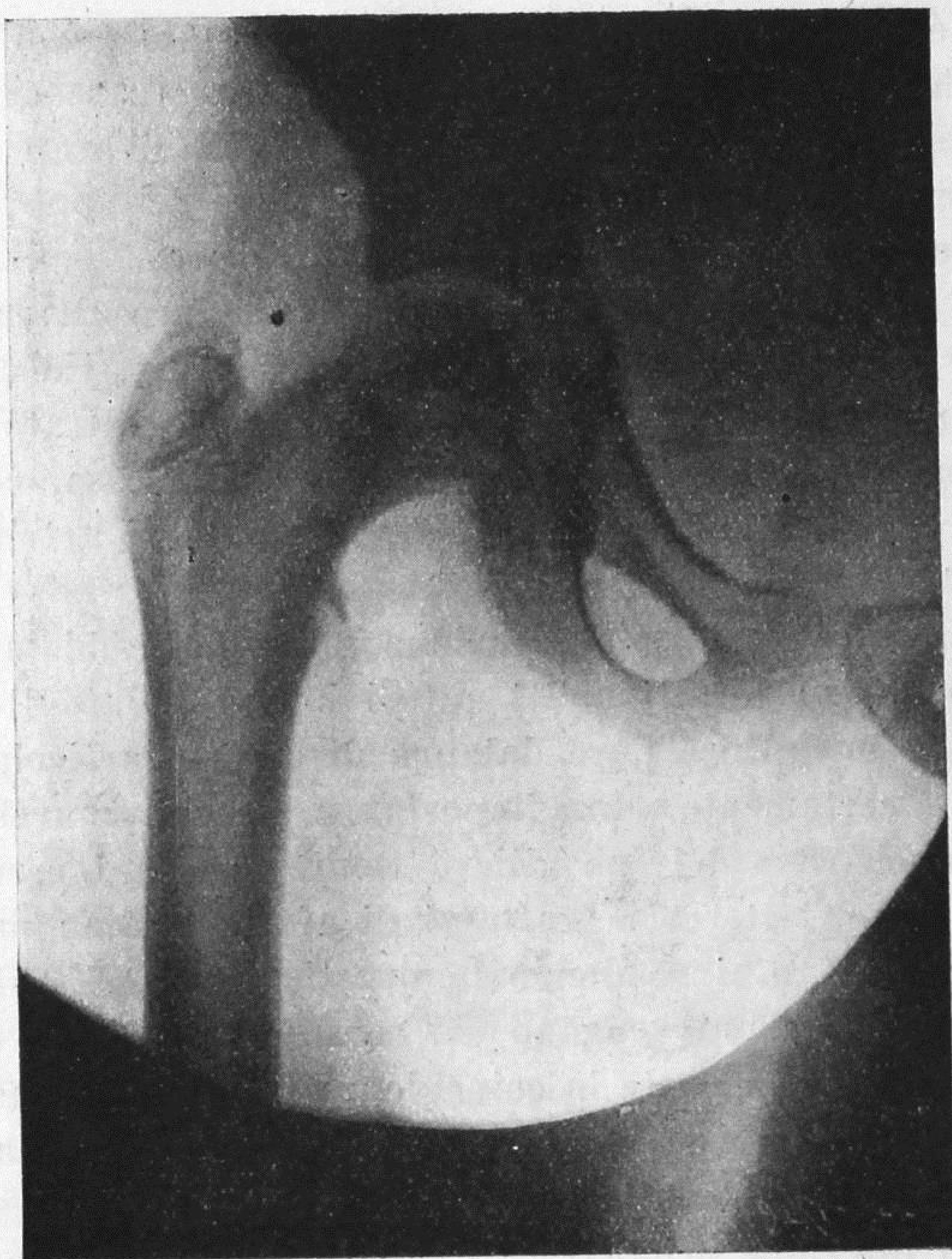


Fig. 1.

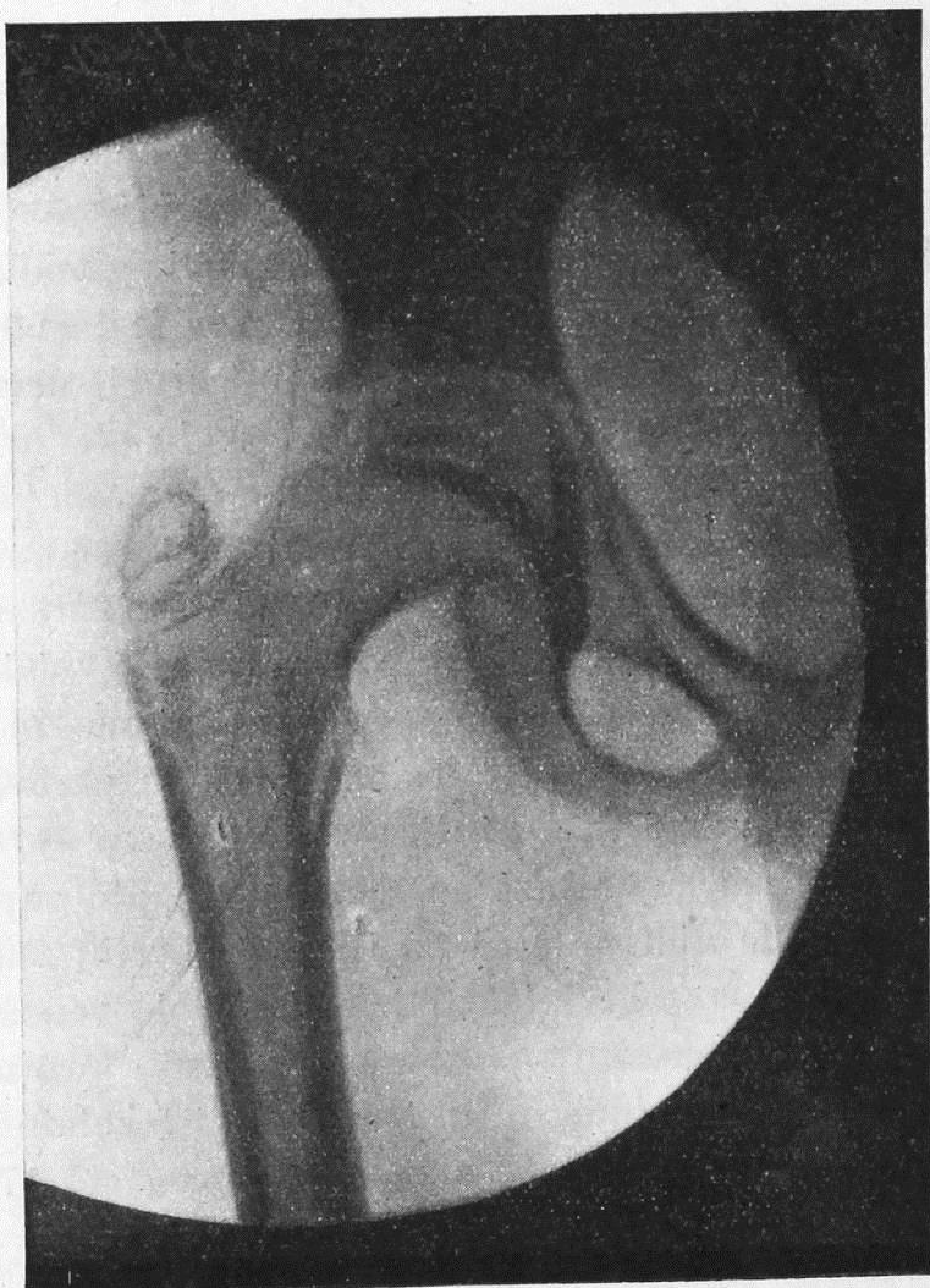


Fig. 2.



Fig. 3



Fig. 4.



Fig. 5.

nigli e così Oliva su 10 conigli, nelle vene dei quali era iniettata una coltura di bacilli del tifo ed in seguito veniva loro prodotto una distorsione od una contusione articolare, ebbe a riscontrare otto artriti suppurate in sei delle quali isolò il bacillo del tifo nello spazio di 24 ore e 27 giorni. Iniettando colture di bacilli di Eberth nelle articolazioni di 8 conigli giovani ottenne 8 artriti suppurate nelle quali è stato costantemente trovato il bacillo di Eberth ed in tutti l'autore riscontrò le note di una artrite acuta suppurata con raccolta di pus denso endo-articolare che talora si faceva strada attraverso perforazione della capsula nei tessuti periarticolari. Escluso quindi si debba trattare di una coxite tubercolare ed ammesso che il bacillo del tifo si è trovato nelle lesioni articolari come responsabile di artriti sierose semplici e di artriti suppurate, ci pare logico dover ammettere nel nostro caso doversi trattare di artrite coxofemorale sinistra da bacillo di Eberth.

Che si tratti di una associazione microbica e cioè di una artrite piemica, si può escludere inquantochè non sarebbe mancata la esistenza di altri focolai d'infezione secondaria, si sarebbe notata una prostrazione ed una dinamia più spiccata infine la generalizzazione della suppurazione a tutti gli organi non fa quasi mai difetto in simili casi.

Sfogliando la letteratura si trova poi chi sostiene che quando ci troviamo dinanzi in un caso di tifo ad una complicazione articolare questa devesi senz'altro imputare alla infezione tifoide e considerarsi di origine eberthiana.

Ma se ancora dovesse esistere qualche dubbio, esso sarebbe completamnte disperso dal reperto della ultima radiografia n. 5 fatta il 21 maggio 1923 in cui trovasi il reperto caratteristico delle lesioni articolari tifiche: notasi infatti cavità cotiloide ancora slargata; in corrispondenza della testa del femore si osservano delle zone di rarefazione a chiazze intramezzate di tessuto osseo normale.

Le complicazioni monoarticolari durante l'infezione tifosa non sono di regola le uniche e le più frequenti ma più articolazioni possono essere prese con maggiore o minore intensità sì da simulare alle volte anche il caso di un reumatismo articolare acuto (Terrile).

Di modo che dagli autori vennero distinte le diverse forme cliniche con le loro caratteristiche e con la loro sintomatologia, con gli esiti loro propri, forme, ch'io mi limito solo ad enumerare per brevità di spazio. Così tali complicazioni furono divise in:

1) Poliartriti sierose che possono precedere od insorgono all'inizio o durante o dopo la malattia.

2) Monoartriti che si suddividono in: monoartriti sierose e monoartriti suppurate.

3) Poliartriti suppurate e artriti piemiche.

Queste ultime assai rare, dice Mauclaire più rare ancora che nel morbillo e nella scarlattina devono imputarsi all'associazione batterica che in casi gravi di tifo è stata riscontrata circolante nel sangue da diversi autori sicchè Vincent ritiene che il bacillo del tifo possa associarsi allo streptococco, al bacterium coli, Bonardi allo stafilococco e allo streptococco, Hiesehloff allo stafilococco aureo albo e citreo, associazione che ha potuto derivare da via

esterna attraverso le escare, gli ascessi, o per via interna attraverso le ulcerazioni intestinali.

Riassumendo in breve le alterazioni anatomo-patologiche noi possiamo dire che nelle forme sierose si può bensì trovare nella cavità articolare un liquido torbido contenente rari globuli rossi e piccole gocce oleose ma nella maggior parte dei casi il liquido è chiaro, sierofibrinoso con una formula citologica speciale, con prevalenza di poli nucleati, contenente eccezionalmente bacilli di Eberth. Tale liquido può variare di quantità, la sua densità è simile a quella dell'olio e contiene cellule epiteliali.

La sinoviale è congesta, talora ispessita con fatti di infiltrazione parvicellulare, con depositi fibrinosi e pseudo-membrane sulla sua faccia interna. Le estremità ossee in queste forme sierose restano intatte, solo le cartilagini possono presentare fatti di imbibizione sierosa ma per lo più anch'esse non dimostrano alterazioni evidenti.

Nelle forme suppurate le lesioni sono di una maggiore entità e ben più conosciute delle precedenti per la maggior frequenza dei reperti al tavolo anatomico e per i dati fornitici dalle esperienze su animali.

Il liquido contenuto nella cavità articolare, variabile di quantità, è purulento, alle volte di color grigiastro fetido, alle volte giallastro cremoso. La sinoviale è ispessita, congesta, infiltrata, le superfici articolari spesso, non sono alterate e conservano la loro levigatezza, così i capi ossei articolari; alle volte invece trovasi la cartilagine articolare modificata, ha perduta la sua trasparenza, i bordi sono erosi con scomparsa della sostanza cartilaginea. Da queste erosioni il processo può essere propagato alle parti ossee prossimiori ed avere così delle vere osteo-artriti purulente. Però tali forme ossee sono assai rare. Le parti molli sono assai infiltrate ed ematose. I muscoli periarticolari diventano spesso atrofici e talora sono infiltrati del medesimo essudato purulento che riempie la cavità sinoviale. Nel liquido si è trovato spesso il bacillo di Eberth.

Oltre il bacillo di Eberth si tennero responsabili della produzione di artropatie, da alcuni autori, e tale supposizione era suggerita dal fatto che non sempre il microrganismo era reperibile nel pus articolare, le tossi albumine del ricambio, e le proteine contenute nel corpo del bacillo stesso, e Burci e Rodet fecero a tale riguardo comunicazioni interessanti. Ma lo studio di tale argomento fu direttamente affrontato da Milone, che dopo avere iniettato nel cavo articolare esotossine ed endotossine ha trovato che l'esotossina tifica dà alterazioni prevalentemente necrotiche sulla sinoviale che si riparano in 40, 45 giorni e il nucleo proteide da processi flogistici spesso suppurativi, interessanti non solo la sinoviale ma anche le cartilagine ed i muscoli periarticolari. Però le testuali parole della sua conclusione sono le seguenti: « Nei riguardi delle osservazioni cliniche, i miei esperimenti mi permettono di giungere ad una conclusione negativa, e cioè che le tossine che si trovano in circolo non possono da sole bastare alla produzione di una artropatia, e che quindi le lesioni articolari che si manifestano nel decorso di certe malattie infettive, si debbono attribuire a localizzazioni batteriche. Alterazioni articolari tossiche si verificano solo quando le tossine vengono a contatto diretto dell'articola-

zione il che non può aver luogo naturalmente al di fuori del caso di una artrite infettiva.

Se osserviamo in quali casi simili complicazioni sono più frequenti noi troviamo che l'età ha una parte importante e Keen, Bazin e Murphy sono d'accordo nel ritenere che esse sono più frequenti negli infermi al di sotto dei venti anni, rare dai 20 ai 40, rarissime al di sopra di tale età. Circa la data di comparsa si può dire che anche questa complicazione segue la regola generale delle complicazioni durante l'infezione tifica e cioè il periodo di stato, non essendo però infrequente sia l'inizio che negli ultimi periodi della malattia, che dopo di essa. Le cause predisponenti sono state ricercate da alcuni autori in certe malattie pregresse e nella costituzione generale; così Lesieur dà molta importanza al reumatismo articolare acuto pregresso. Però i fattori che hanno maggior peso nella predisposizione di simile malattia sono: il freddo, i traumi sia antichi che recenti, le alterazioni di circolo: e di tale avviso sono quasi tutti gli autori (Ollier, Brand, Bonnet, Colzi, Walter e Elmer, Oliva, ecc.). Quale è la prognosi di tale complicazione?

Le forme sierose sono di regola molto leggere e la prognosi buona giacchè presto scompaiono senza lasciare alcun reliquato e ciò si rileva anche nell'artrotifo con constatazione al tavolo anatomico nei casi in cui la gravità dell'infezione tifoide aveva prodotto la morte dei pazienti (Barion, Lesieur).

Non così nella forma suppurata, e la gravità del pronostico non è tanto *quo ad vitam* quanto *quo ad functionem*. Infatti, a parte le attitudini viziate le atrofie muscolari, gli ascessi peri-articolari, l'anchilosi e la lussazione si verificano con una certa frequenza nelle forme suppurate e di questo fatto bisogna tenerne conto molto in quanto che queste forme prediligono le grandi articolazioni specie quella dell'anca. Le artriti piemiche sono poi di prognosi infausta sia per la prostrazione, sia per la dinamia spiccata a cui portano il soggetto, sia per la generalizzazione della suppurazione a tutti gli organi.

In quanto alla terapia noi possiamo porci subito un problema e cioè, se in ammalato di tifo con complicazioni articolari noi possiamo e dobbiamo continuare l'uso dei bagni raffreddati. Ora vi è chi sostiene la loro indicazione, vi è chi consiglia la massima prudenza, vi è chi li abolisce affatto. Tripier e Legler sostengono doversi aumentare la temperatura di detti bagni; noi siamo fra coloro che pensano doversi in simili casi sospendere tale metodo curativo in quanto in questi ammalati il dolore è così vivo ad ogni minimo spostamento che si oppone al loro impiego. La cura più razionale è la cura immobilizzante che serve non solo a diminuire il dolore, ma anche a correggere la posizione dell'arto ed a prevenire le complicazioni che così spesso avvengono in simili casi e se si pensa che alle volte le artriti tifiche si presentano subdolamente e si accorge della venuta complicazione quando ci si trova davanti ad una lussazione, non ci sembrerà superfluo l'insistere sul fatto della oculata vigilanza anche ai minimi dolori articolari in simili pazienti ed alla precoce immobilizzazione dell'articolazione ammalata. Se si tratta delle articolazioni degli arti inferiori la trazione coi pesi è la più consigliata e la più razionale. È stato consigliato da alcuni autori la siero e vaccino terapia partendo forse dalla osservazione che nelle affezioni osteo-artritiche, specie stafilococciche, tale te-

rapia è un buon ausilio, così Mourphy, Veeb, Johson, Robineau: noi pure abbiamo trattato la nostra paziente con 4 iniezioni di auto-vaccino antitifico ma per quelle conclusioni che si possono ricavare sopra un caso solo possiamo dire che nella nostra paziente i risultati sono stati assai scarsi. Infine una cura da prendersi in seria considerazione è la cura chirurgica, cura che ha sostenitori ad oltranza. È bene però usare una certa prudenza ed anche nelle artriti suppurate è meglio attendere prima di procedere tempestivamente ad una artrotomia: infatti a nostro avviso i fermenti proteolitici di focolai tifici suppurati sono scarsamente attivi sì da permettere spesso la regressione ed il riassorbimento dei focolai stessi. Consigliabile invece è in diversi casi l'aspirazione per mezzo della puntura del liquido articolare nelle forme sierose quando la tensione è forte ed allora si otterranno notevoli vantaggi specie riguardo al sintomo più caratteristico e più molesto di tale complicazione e cioè il dolore.

Se vogliamo trarre qualche insegnamento dalla osservazione clinica qui riportata noi possiamo rilevare che:

Le artriti tifiche non sono di prognostico grave *quo ad vitam* ma grave *quo ad functionem.*

La vaccino-terapia non ha portato nel caso nostro notevole giovamento, nè su essa è bene fondare grandi speranze.

La migliore cura è l'apparecchio immobilizzante a trazione che ci permette di far eseguire ogni tanto qualche movimento all'arto e sorvegliarlo con maggiore accuratezza.

L'apparecchio immobilizzante deve essere messo il più presto possibile onde evitare la lussazione.

Il dolore insistente talmente molesto da essere risvegliato ad ogni più piccolo movimento anche del letto è il sintomo capitale di tale complicazione; una sua caratteristica è quella d'insorgere anche improvvisamente durante il sonno.

Il reperto radiografico all'inizio non ha un grande valore diagnostico esclusivamente per se, ma lo acquista quando viene riportato al caso particolare.

BIBLIOGRAFIA.

Bazin E. *Recherches sur les lésions du poumon considérées dans les affections morbides dites essentielles.* Thèse de Paris, 1834.

Bazin P. *Contribution à l'étude der arthrites dans la fièvre typhoide.* Thèse de Paris, 1883.

Bonnet. *Considérations sur quelques cas d'arthrite à la suite de la fièvre typhoide.* Thèse de Paris, 1878.

Bosnieres. *Contribution à l'étude des manifestations osseuses et articulaires de la fièvre typhoide.* Thèse de Paris, 1878.

Bouillaud. *Traité clinique du rhumatisme articulaire aigü.* Paris, 1841.

Bourcy. *Déterminations articulaires des maladies infectieuses.* Thèse de Paris, 1882-83.

Breton et Vansteenberghe. *Les arthrites typhiques.* Province médicale, 18 novembre 1905.

Capelle. *Considérations sur la luxation de la tête du fémur dans le cours de la fièvre typhoide.* Journal de Méd. et Chir. de Bruxelles, 1861.

Colzi. Lo Sperimentale, 1890.

Ebermeyer. *Ueber knochenerkrangungen bei Typhus.* Deut. Arch. f. Klin. Med., 1889.

Florange. *Des manifestations osseuses et articulaires de la fièvre typhoide chez l'enfant.* Thèse de Paris, 1901-902.

Freyhan. *Ueber Gelenkaffectionen beim Typhus.* Berl. Klinik, 1891, H. 42.

Fraenkel E. *Ueber Erkrangungen des roten knochenmarks, besonders der Wirbel, bei Abdominalyphus.* Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir., Bd. XI, H. 1, 1903.

FRANKEL. *Ueber Erkrangungen des roten knochenmarks, besonders der Wirbel und Rippen, bei akuten Infektionskrankheiten.* Mitteil. a. d. Grenz. d. Med. u. Chir., Bd. XII, H. 4, 1904.

GUETERBOK. *Ueber spontane Luxationen und einige andere Gelenkrankheiten bei Illeotyphus.* Arch. f. Klin. Chir., 1874, Bd. XVI, H. 1.

GRANCHER. *Quelques complications de la fièvre typhoide.* Bulletin médical, 1892, p. 1271.

KEEN. *The Surgical complications and sequels of continued fever.* Torner Lect. Smithosonian Institution, avril 1877, Washington.

ID. *The Surgical complications and sequels of typhoid fever.* Zent. f. Chir., 1898, n. 33, p. 85, e Centr. f. allg. Path., etc., Bd. XI, 1900.

LAPERSONNE. *Les arthrites infectieuses non tuberculeuses.* Thèse de Paris, 1885-86.

LESIEUR. *Un noveau cas d'arthrotyphus.* Bull. de la Soc. méd. des Hôp. de Lyon, 1903, p. 403.

LEGLER. *L'arthrotyphus et les complications articulaires de la fièvre typhoide.* Thèse de Lyon, décembre 1913.

MARFAN. *Les pseudo-rhumatismes infectieux.* Gazette des Hôpitaux, 1881, pag. 1181.

MAUCLAIRE. *Des arthrites suppurées dans les principales maladies infectieuses.* Archives générales de médicine, mars 1885.

ID. *Synovites et arthrites infectieuses rheumatoides.* Traité de Chirurgie de LE DENTU e DELBET, t. VII, 1909.

MILONE. *Effetti delle iniezioni di tossine bacteriche nelle articolazioni.* Napoli, Tipografia F. Lubrano, 1914.

MURPHY. *Bone and joint disease in relation to typhoid fever.* Surgery gynecology and obstetrics, vol. XXXIII, n. 2, agosto 1916.

OLIVA. *Osteo-artriti da tifo.* Tip. Devoto, 1922.

ORLOFF. Wratsh, 1890, n. 4, 5, 6 in Zentr. f. Bakter, 1890, pag. 366.

PHOCAS. *Des luxations subites se produisant dans le cours de certains maladies aigues (typhus).* Gaz. des Hôpitaux, 1894, n. 132.

ROBIN et LEREEDE. *Les arthropaties et l'état typhoide.* Archives gén. de méd., 1894, II, p. 257.

RODET. *Toxicité comparée des produits solubles et des corps bacillaires du bacille d'Eberth et du colibacille.* Séance de la Soc. de Biol., 16 juillet 1898.

SAVY et BOURGHUT. *Deux observations d'arthrotyphus.* Lyon médicinal, 23 fevrier 1913.

TERRILE E. *Le localizzazioni extra-intestinali della infezione tifoide.* Tipografia A. Cortellezzi, Mortara, Vigevano 1900.

TASSONE. *Complicanze ossee post-tifiche da b. di Eberth.* Policlinico, Sez. Chirurgica, 1919, fasc. VIII, pag. 273.

WIDAL F. *Pseudo-rhumatisme infectieux.* Nouveau Traité de méd. BROUARDEL et GILBERT, fasc. VIII, Paris 1905.

III.

ISTITUTO DI ANATOMIA PATOLOGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
Direttore: A. DIONISI

Contributo allo studio delle endo- e miocarditi sperimentali settiche

del dott. F. GUCCIONE, aiuto.

Scopo delle presenti ricerche è di riprodurre sperimentalmente le endocarditi che, secondo alcuni autori, specialmente recenti, si ottengono anche senza precedenti lesioni valvolari con inoculazioni di germi appartenenti generalmente al gruppo degli streptococchi.

La ragione che mi ha spinto a ripetere tali gruppi di ricerche è stata la constatazione dello scarso numero di risultati positivi, i quali non dimostrano quale sia la condizione favorevole che determina lo sviluppo di tali processi.

È noto difatti con quanta rarità si verificano nelle setticemie umane localizzazioni morbose nell'endocardio e come sfugga la condizione principale di attecchimento di germi in valvole completamente normali.

Nello stesso tempo compii ricerche comparative tra le alterazioni dell'endo e miocardio per stabilire quale delle due membrane presentasse la maggiore ledibilità per germi introdotti nel torrente circolatorio.

Il numero degli animali trattati è stato di 20; i risultati chiaramente positivi pochissimi. Con una certa frequenza nell'endocardio valvolare e a volte in quello parietale si sono riscontrate formazioni nodulari le quali microscopicamente corrispondevano ad edema del connettivo di tratti dell'endocardio con addensamento di nuclei.

Il problema perciò non appare risolto dalle ricerche da me intraprese. Solo contributo da me arrecato è quello di aver meglio messo in evidenza ciò che ancora è da indagare.

Occasionalmente in uno degli animali ottenni una glomerulite intracapillare con degenerazione jalina delle anse glomerulari, oltre ad alterazioni note per inoculazione di germi.

Anche in questo campo rimane da chiarire quale siano le condizioni per le quali così raramente nelle sepsi si stabiliscono tipiche alterazioni nefritiche.

La natura infettiva dell'endocardite ulcerosa e vegetante è stata dimostrata da gran tempo con osservazioni anatomo-patologiche prima, sperimentali poi. Infatti sin dal 1855 il Wirchow avendo riscontrato sulle valvole mitraliche di una puerpera con perimetrite e peritonite un coagulo con piccoli granuli simili a masse difteriche, li considerò di natura parassitaria; più tardi il Klebs, sempre su dati anatomo-patologici, confermava in modo indubbio le osservazioni del Virchow.

Entrato nel campo sperimentale lo studio delle endocarditi col lavoro di Rosembach, pubblicato nel 1875, ai varii autori che si occuparono dell'argomento fu possibile di ottenere con una certa costanza delle lesioni ulcerose sulle valvole, sia arteriose che venose, degli animali da esperimento trattati con inoculazione di germi. Così l'etiologia dell'endocardite ulcerosa venne definitivamente assodata.

Ancora dibattuta è invece la quistione dell'endocardite verrucosa, se cioè si deve ritenere anch'essa di natura parassitaria o tossica. Il Klebs e il Köster per i primi affermarono che l'endocardite verrucosa si deve considerare, così come l'ulcerosa, legata alla presenza di cocchi, solo che decorre più lentamente. In tal senso più tardi si espressero autori come il Litten, Kundrat, Thorel, Leube, Banti, così che oggi si ammette che è legata all'azione di germi siano essi in scarso numero o poco patogeni. Tra la forma ulcerosa e la verrucosa esisterebbero solo differenze graduali. Per altro non mancano degli AA. i quali sarebbero riusciti a riprodurre sperimentalmente l'endocardite verrucosa con la semplice inoculazione di tossine batteriche onde la denominazione di endocardite batterio-tossica data da Jores.

Così citerò De Vecchi, Panichi e recentemente il Ravenna, il quale servendosi di filtrati di brodocultura di carbonchio sintomatico, sarebbe riuscito a

provocare un'infiammazione acutissima nei veli valvolari con sfaldamento del rivestimento endoteliale e infiltrazione leucocitaria. I risultati del De Vecchi però non sono stati confermati dalle ricerche di controllo del Vanzetti e del Fulci, il quale con la iniezione di tossine sterilizzate di varii microrganismi, con estratti di carcinomi, con semplici stimoli meccanici o chimici ottenne costantemente risultati negativi.

Ma per quanto la possibilità di un'endocardite tossica trovi degli oppositori come Thorel e Banti, nulla ci vieta d'ammettere che le tossine batteriche possano determinare una flogosi dell'endocardio e ciò anche a non voler dare peso ai risultati delle esperienze per la riproduzione dell'endocardite con sole tossine.

Infatti osserva il Dionisi, il non esser riusciti a riprodurre un'affezione valvolare con la semplice iniezione di tossine batteriche, non può considerarsi un argomento inconfutabile contro l'origine tossica di alcune endocarditi. Basta osservare che l'efficacia delle tossine in un organismo infetto deve necessariamente essere diversa da quella di un animale da esperimento in pieno stato di salute, al quale si iniettano pochi cc. di tossine.

Così a me pare che tale dibattito ha un valore affatto secondario.

Nello studio delle endocarditi la quistione fondamentale è di sapere perchè mentre è stragrande il numero degli individui che hanno batteriemia, come ad esempio nella polmonite e nel tifo, i casi d'endocardite sono infinitamente più scarsi. Si vuol sapere cioè in quali condizioni si stabilisce la disposizione delle valvole all'attecchimento dei germi o sia pure all'azione delle loro tossine.

È noto che nei tentativi di riprodurre sperimentalmente negli animali la endocardite umana i varii sperimentatori ebbero sempre cura di predisporre le valvole all'attecchimento dei germi, o ledendole meccanicamente a mezzo di una sonda introdotta attraverso una delle carotidi, o inoculando i germi con frammenti di patate, polvere di carbone, di farina, di midollo di sambuco, o con mezzi chimici, come nitrato d'argento. Recentemente alcuni autori si servirono di iniezioni preventive di adrenalina. L'azione di questa sostanza sul miocardio è variamente interpretata. Così alcuni autori accennano a una degenerazione vacuolare del miocardio.

Per Anitschkow si avrebbe edema ed alterazioni interstiziali del miocardio, senza che debba parlarsi di una vera miocardite, ma di una semplice miofibrosi; altri ancora ammettono che causa ipertrofica e dilatazione del cuore, che sarebbe una conseguenza delle lesioni vasali.

Fischer e Schirokogaroff parlano di una proliferazione connettivale del miocardio con formazioni callose e calcificazioni. Per quanto variamente interpretata l'azione dell'adrenalina sul cuore, è certo che il miocardio resta danneggiato. Il Pearce in conigli trattati con adrenalina non ottenne alterazioni endocarditiche, nell'animale di controllo, che morì dopo tre giorni dall'ottava iniezione, trovò invece alterazioni. Conclude perciò che l'adrenalina pur ledendo l'endocardio non influenza per nulla lo sviluppo di un'endocardite.

Il Fox però osserva che per ottenere dei risultati positivi devono essere evitate le dosi scarse di adrenalina e del pari le dosi forti, le quali danneggiano molto il miocardio. Egli infatti con dosi adatte di adrenalina e succes-

siva inoculazione di germi (streptococco) avrebbe ottenuto dei risultati positivi.

Alcuni autori sono riusciti a riprodurre dell'endocarditi sperimentali con la semplice inoculazione di germi, ma in tal caso si ha lo stesso comportamento che si osserva in patologia umana, cioè la percentuale dei casi positivi è straordinariamente scarsa rispetto al numero degli animali nei quali si era provocato uno stato batteriemico.

Così per citare qualche esempio il Saltykow, su 70 conigli inoculati, solo in 5 vide riprodursi un'endocardite. Qualche sperimentatore avrebbe ottenuto un'alta percentuale di casi positivi, ma ciò è l'eccezione.

Va notato inoltre che non solo il numero dei casi positivi è scarso, ma quasi costantemente le lesioni si sono stabilite dopo ripetute iniezioni praticate a intervallo vario di tempo.

Ciò dimostrerebbe che è necessario primieramente un'azione tossica, o un qualche altro fattore il quale prepari il terreno all'azione dei germi; così ad esempio il Porrini, nei suoi esperimenti col bacillo dell'influenza, ottenne endocardite solo quando iniettò culture batteriche con una polvere inerte, o tossine, o estratto di capsule surrenali.

Il Thorel pensa che forse è necessaria una certa alterazione fisica o chimica del sangue.

Come animali da esperimento mi servii di conigli; essi furono preventivamente trattati con iniezione di adrenalina per via endovenosa, sia a piccole dosi e per molto tempo, sia a dosi massive e per pochi giorni. Successivamente in alcuni fu inoculato uno streptococco emolitico, in altri uno streptococco viridans.

Furono inoltre tenuti i necessari controlli.

Protocollo degli esperimenti.

Gli esperimenti sono stati divisi in tre serie:

1) La prima di 4 conigli trattati con iniezioni preventive di adrenalina, per via endovenosa, a dosi minime e per lungo tempo. Successivamente nei primi due fu inoculato lo streptococco emolitico, il viridans negli altri due.

2) La seconda serie comprende 8 conigli trattati preventivamente con dosi massive di adrenalina; quattro con quattro iniezioni endovenose di mezzo cc. di soluzione di adrenalina al millesimo pro chilo e quattro con un cc. pro chilo. Dei primi 4, due sono stati inoculati con emolitico e due con viridans; lo stesso si è fatto per gli altri quattro.

3) La terza serie comprende otto conigli. Questi non hanno avuto alcun trattamento preventivo di adrenalina e di essi quattro sono stati inoculati con streptococco emolitico e quattro con viridans.

I germi sono stati inoculati per via endovenosa; ciascuna iniezione è stata fatta a distanza di otto giorni dalla precedente; in generale si è aspettato che l'animale venisse a morte.

PRIMA SERIE.

GRUPPO *A*.

Coniglio N. 1: sesso femm.; kg. 2,800; età 5 mesi circa.

Il 9 marzo 1923 si inocula per via endovenosa 1 centesimo di mmgr. pro chilo di adrenalina in soluzione acquosa; dal 10 al 31 marzo due centesimi di mmgr. pro chilo; dall'1 aprile all'1 maggio 0.75 di centesimo di mmgr. pro chilo.

Dal 2 al 26 maggio a intervalli di 8 giorni si praticano 4 iniezioni endovenose di streptococco emolitico. Per l'inoculazione 4 ansate normali di una cultura di streptococco emolitico di 24 h. in agar sangue venivano emulsionate in soluzione fisiologica; prima di procedere all'inoculazione si ebbe sempre cura di lasciar sedimentare l'emulsione batterica.

L'animale muore il 28 maggio; peso kg. 2,200; durata dell'esperimento giorni 80.

Reperto anatomico: sulla superficie atriale della mitrale in vicinanza dell'impianto delle corde tendinee del muscolo papillare anteriore, si nota un nodulo giallastro, rotondeggiante, del diam. di 2 mm. e prominente per altri 2 mm. A questo nodulo fa seguito una linea tenuissima d'ispessimento ed un nodulo pallido trasparente, in corrispondenza dell'inserzione del muscolo papillare posteriore, il quale è meno rilevato sulla superficie (fig. 1).

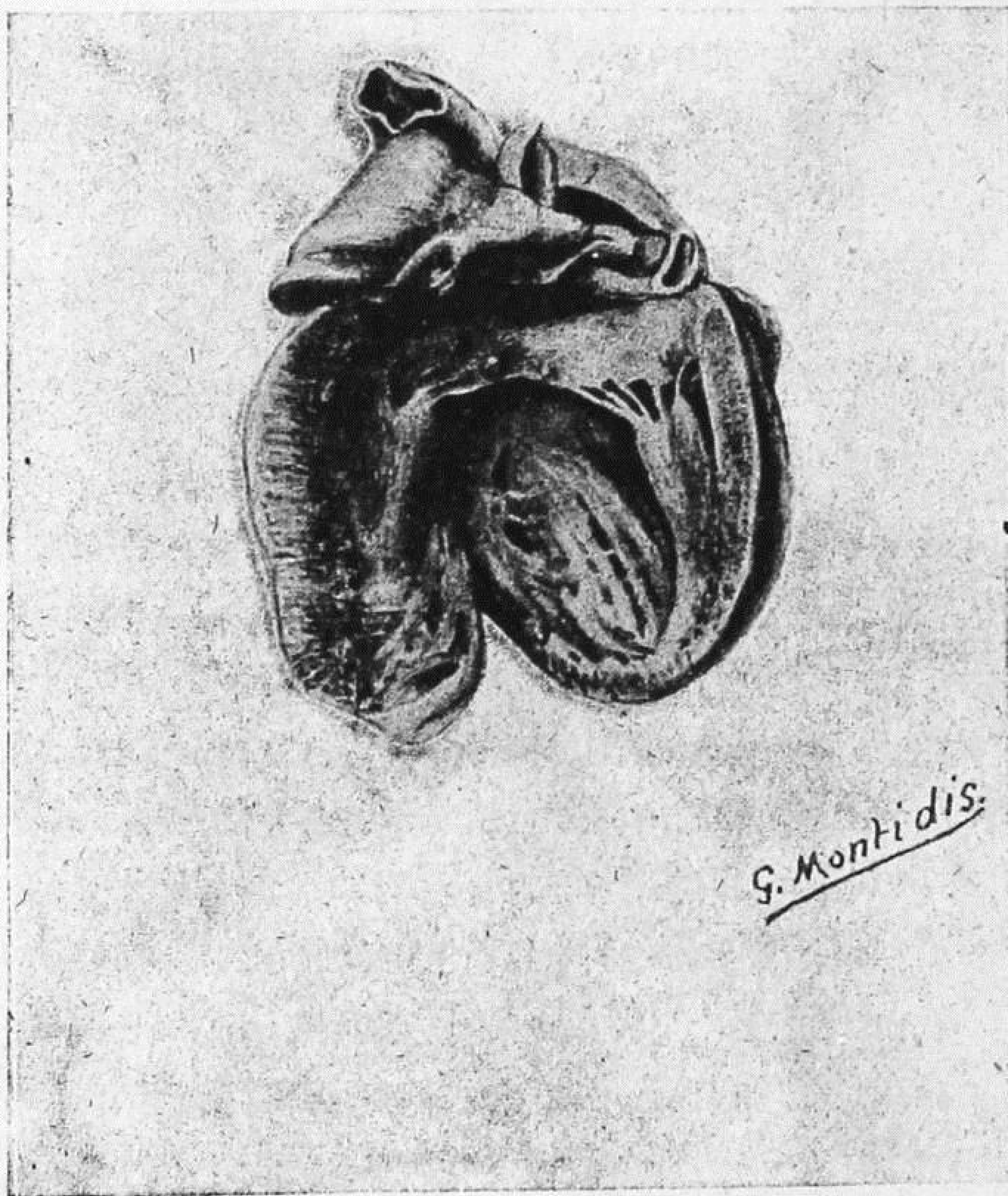


FIG. 1. — Noduli gelatinosi sulla superficie atriale della mitrale: uno in corrispondenza dell'inserzione delle corde tendinee del m. p. a. e l'altro in corrispondenza delle corde tendinee del m. p. post. (con n. 1 morto dopo 80 giorni dall'inizio dell'esperimento).

A carico del rene si nota: sulla superficie numerose macchie grigio-rossastre, puntiformi o della grandezza di una testa di spillo; alcune sono riunite in modo da formare striscie spesso ramificate, che interessano per parecchi mm. la superficie del rene. Tali alterazioni sono più notevoli in prossimità dell'ilo, che nella medietà della superficie; questa inoltre è rugosa e con lievi depressioni.

All'esame della superficie di taglio, strisce dello stesso aspetto sparse qua e là nella corticale. La zona esterna della midollare di un colorito grigio-brunastro, l'interna di un rosso sbiadito. I calici sono di un colorito rosso scuro. I limiti tra zona interna ed esterna sono molto marcati.

Nella esterna si distinguono nettamente la striscia interna e la esterna; l'interna rispetto alla esterna è di un colorito grigio-opaco e la striscia ester-

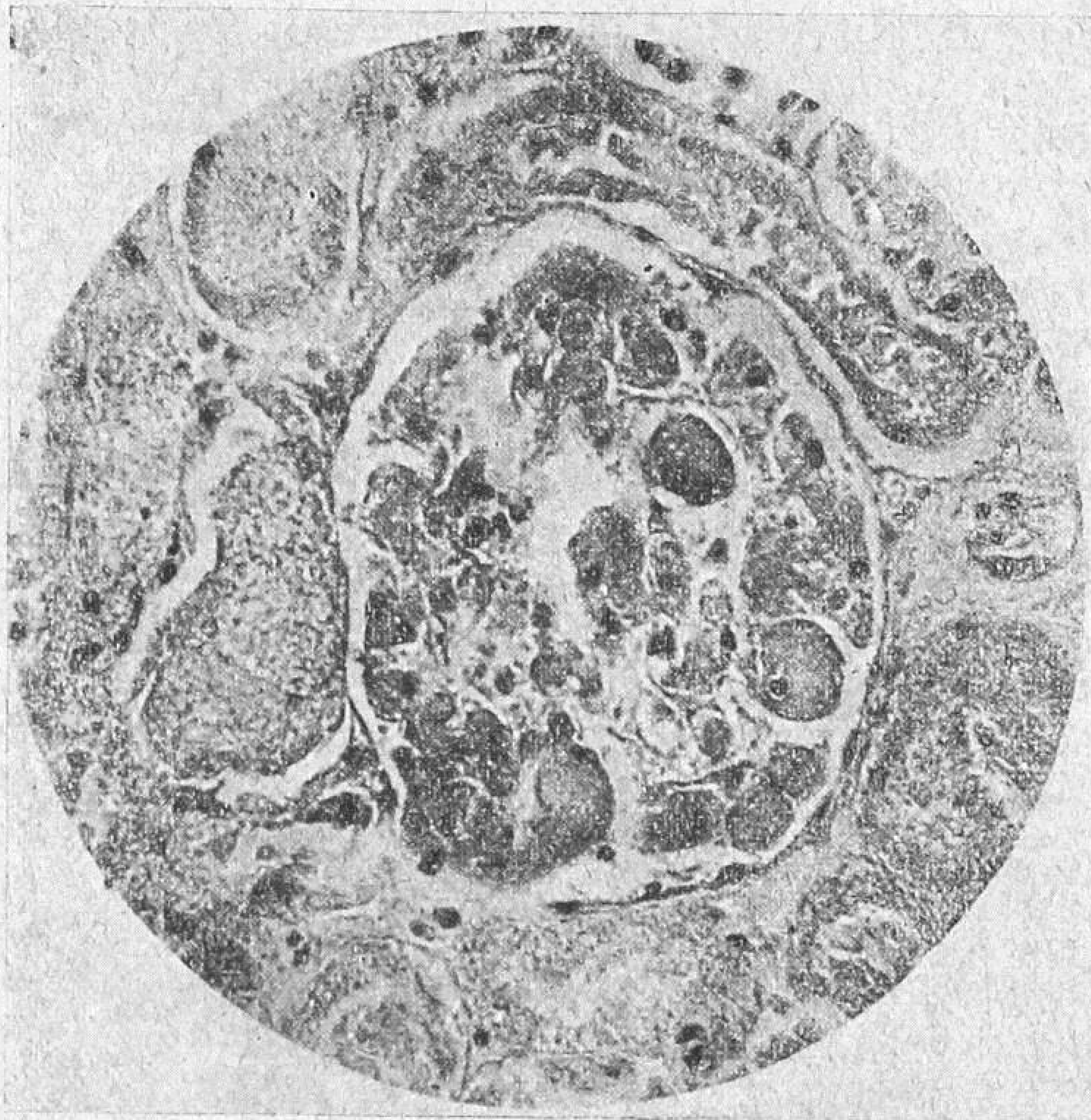


Fig. 2. — Estesa degenerazione ialina di un glomerulo (con. precedente).

na di un colorito grigio-scuro. Nella sostanza corticale il disegno è confuso e non sono nettamente distinguibili i fasci di tubuli retti dai glomeruli. La so-



Fig. 3. — Gruppo di glomeruli con degenerazione ialina, necrosi dei tuboli contorti, infiltrazione interstiziale diffusa (con. precedente).

stanza corticale è aumentata di volume e in qualche tratto sono visibili dei granuli che probabilmente potranno corrispondere a glomeruli.

Milza: notevolmente aumentata di volume; edema polmonare diffuso.

Reperto istologico: sul grande velo della mitrale si osservano delle ineguaglianze che corrispondono alle sollevazioni rilevate sul velo aortico della mitrale (superficie atriale). Tali ineguaglianze constano di tessuto connettivo con le caratteristiche di un tessuto mucoso. Non si notano nè fibroblasti in gran numero, nè neoformazione di vasi sanguigni. Solo qua e là, sovratutto in superficie, si nota un addensamento di giovani elementi cellulari, addensamento che cresce quanto più ci si avvicina alla periferia e che può essere considerato come segno di pregressa infiammazione. Mancando però vasi in tutta la formazione non si può asserire che si tratti di un processo infiammatorio cronico. In preparati allestiti da un'altra porzione della valvola stessa si nota un addensamento di nuclei in superficie ed ampi capillari sanguigni in mezzo al tessuto fibroblastico. Parrebbe perciò che in questo tratto si fosse formato un ispessimento considerevole dell'endocardio con accumoli di elementi in superficie e neoformazione di vasi in profondità.

Le fibre del miocardio negli strati superficiali sono dissociati da elementi rotondi e da elementi a nucleo polimorfo. La striatura di molti fascicoli di fibre non è evidente. Qua e là si notano degli infiltrati emorragici. Le fibre del miocardio sono interrotte, come nella degenerazione cerea delle fibre muscolari. Non si notano accumoli simili a quelli descritti da Aschoff nella miocardite reumatica. Si notano inoltre qua e là gocciole ialine nelle fibre muscolari. Così le alterazioni sono molto più pronunziate nel miocardio che nello endocardio.

Le alterazioni del miocardio consistono in processi degenerativi e necrotici. In questo stesso caso nel rene si sono osservate alterazioni molto spiccate dei glomeruli che consistono in degenerazione di molte aree di glomeruli così come si verifica nella seconda fase della glomerulite intracapillare. Talvolta interi glomeruli hanno subìto la trasformazione jalina (fig. 2). Si nota inoltre la presenza di estese aree di necrosi nei tuboli contorti, nel dominio dei glomeruli ialinizzati. Negli epiteli dei tuboli contorti ancora conservati si osserva un processo di cromatolisi nucleare. Tale alterazione si estende anche alle anse di Henle. Negli interstizi si constata l'infiltrazione di leucociti a nucleo polimorfo e di linfociti; l'infiltrazione è diffusa e non costituisce mai dei focolai. Nelle anse di Henle così alterate si rinvengono dei cilindri e così pure nei tuboli contorti. Gocciole jaline come nella degenerazione jalina si rinvengono anche nei tuboli. Rare volte negli interstizii si riscontrano accumoli di elementi linfocitari. Non si rinvengono infiltrazioni calcaree. In alcuni glomeruli si nota un sovrariempimento dei capillari sanguigni (fig. 3).

In conclusione si è riprodotta così una forma combinata di glomerulite, alla fase di jalinosi limitata o diffusa delle anse, e alterazioni degenerative del secondo stadio della nefrosi. Si aggiunge anche l'infiltrazione negli interstizii con leucociti e linfociti; nei tubuli retti sono contenuti numerosi cilindri. Non si rileva alcuna alterazione vasale. Le lesioni degenerative si estendono anche alle anse di Henle, tanto nella parte stretta che nella larga. Nei vasi sanguigni non si veggono microrganismi, nè nei capillari glomerulari, nè nelle formazioni cilindriche che si osservano nei tuboli. La reazione per l'amiloide è negativa.

Coniglio N. 2: sesso masch.; kg. 2,230; età mesi 5 circa.

Dal 9 marzo al 1° maggio 1923 iniezioni endovenose di adrenalina come per il precedente.

Il 2, 10, 18 maggio 1923 inoculazione di streptococco emolitico come per il coniglio precedente.

Esito: l'animale viene sacrificato il 25 giugno. Peso kg. 1,700. Durata dell'esperimento: 108 giorni.

Reperto anatomico: all'apertura del ventricolo sinistro in corrispondenza della parete posteriore l'endocardio appare ispessito. Altro ispessimento si nota in corrispondenza della parete anteriore dello stesso ventricolo. Praticato un taglio a tutto spessore in modo da interessare il miocardio in corrispondenza dell'ispessimento endocardico si nota una notevole neoformazione connettivale, che si interpone tra le fibre connettivali del miocardio per un processo di miocardite fibrosa. Non si rileva alcuna alterazione a carico delle valvole, tanto

arteriose che venose. Le lesioni miocarditiche per quanto meno accentuate interessano quasi tutta la parete ventricolare. Lo stesso aspetto si osserva nel miocardio della parete interventricolare. Nella porzione iniziale dell'aorta toracica si nota una zona di avvallamento dell'intima, verosimilmente per un processo di necrosi adrenalinica. Nessuna alterazione si rileva all'esame degli altri organi.

Reperto istologico: Le lesioni miocarditiche sono in prevalenza sottoendocardiche e consistono nella sostituzione di interi tratti di sincizio muscolare con connettivo fibroso, ricco di fibre e povero di nuclei. Alla periferia di tali focolai sclerotici si rinvengono fasci di fibre muscolari scisse da connettivo interposto. Le fibre muscolari appaiono, viste in sezione trasversa, come le cellule epatiche nella cirrosi ipertrofica. Il massimo di connettivo si trova attorno alle pareti arteriosi del miocardio e da questo, come da un centro, si irradiano nuove fibrille tra i fasci di fibre muscolari. Tali tratti di neoformazione connettivale costituiscono dei speciali focolai; l'alterazione non è uniformemente diffusa nel parenchima muscolare.

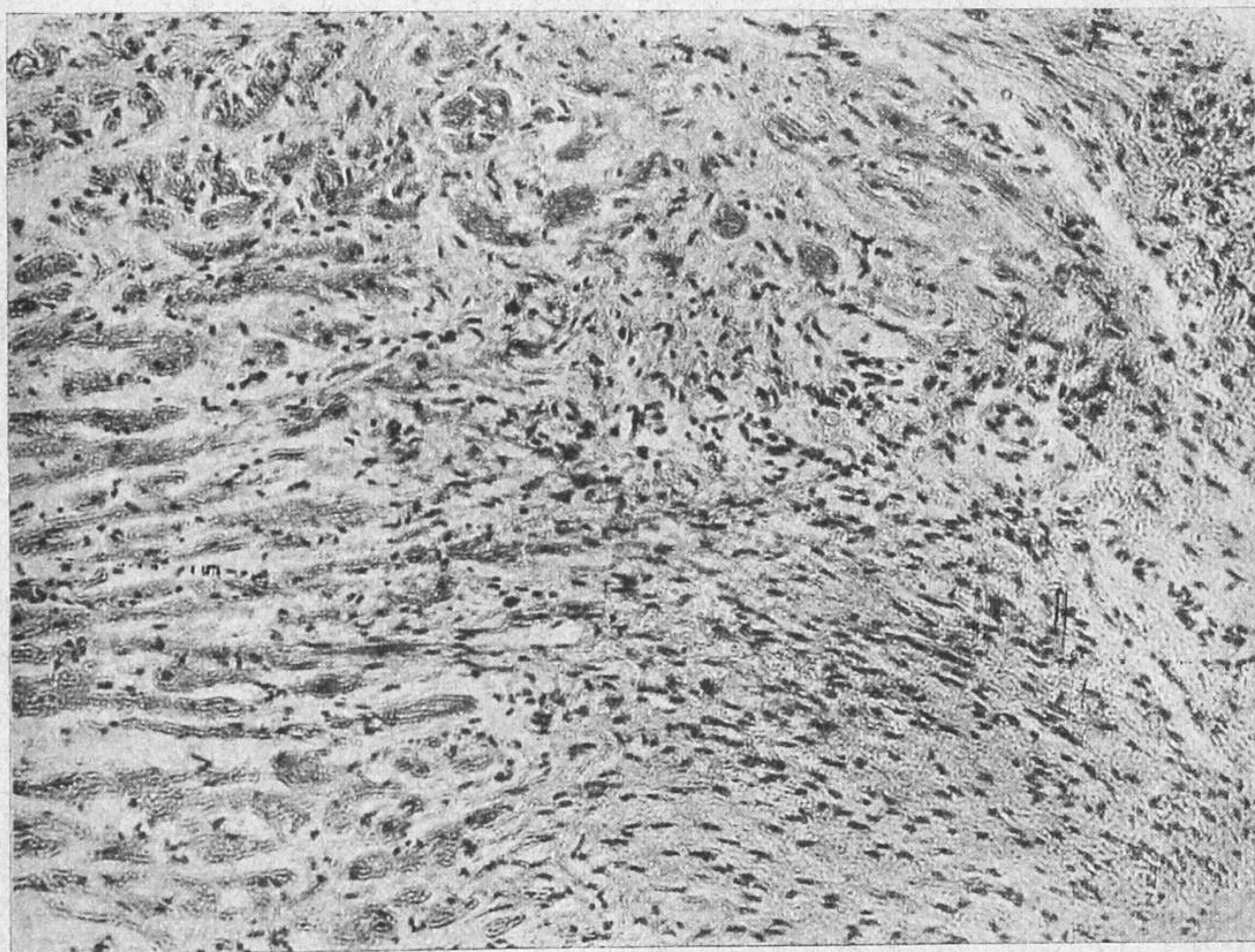


Fig. 4. — Focolaio di miocardite fibrosa (con. n. 2 sacrificato dopo 108 giorni dall'inizio dell'esperimento).

La miocardite è perciò chiaramente dimostrata (fig. 4). Non si notano alterazioni vasali caratteristiche.

È lecito pensare perciò che l'adrenalina danneggi primieramente le fibre muscolari del cuore fino alla necrosi e che successivamente accade una neoformazione di connettivo. In qualche tratto si trovano delle isole di tessuto grassoso in mezzo alla neoformazione connettivale. Si vedono anche in mezzo a questo delle cellule di grasso non costituenti lobuli. Al limite della neoformazione connettivale si vede una ricca neoformazione di vasi, che provengono certamente dai vasi preesistenti. In alcuni tratti si può seguire il processo di necrosi delle fibre muscolari, che sono convertite in un detrito dopo di aver perduto la striatura, essersi il loro citoplasma omogeneizzato, ed il nucleo aver subito processi di picnosi e di carioressi. Col metodo di Van Gieson si può seguire la diffusione del connettivo tra le fibre muscolari; dal focolaio di neoformazione si partono fasci di fibre le quali involgono le fibrocellule muscolari. Si vede inoltre benissimo il predominio delle fibre sulle cellule.

GRUPPO *B*.

Coniglio N. 3: sesso femminile; Kg. 2,150; età 5 mesi circa.

Dal 9 marzo al 1° maggio 1923 iniezioni endovenose di adrenalina come per il primo coniglio.

Il 2, 10, 18, 26 maggio inoculazione di streptococco viridans con lo stesso procedimento usato per il primo coniglio.

Esito: l'animale muore il 3 giugno; peso Kg. 2; durata dell'esperimento giorni 84. L'autopsia viene eseguita immediatamente dopo la morte.

Reperto anatomico: Nodulo rontondeggiante opaco impiantato sulla superficie atriale del velo posteriore della mitrale (fig. 5). A carico del miocardio dei due ventricoli, macroscopicamente non si rilevano alterazioni miocarditiche. La aorta nella sua porzione toracica presenta una zona in corrispondenza della quale l'intima si presenta rugosa, depressa; alla sezione di taglio praticata trasversalmente in corrispondenza di tale zona si nota che la media è profondamente alterata per un processo di necrosi adrenalinica. Milza aumentata di volume. Organi addominali congesti.

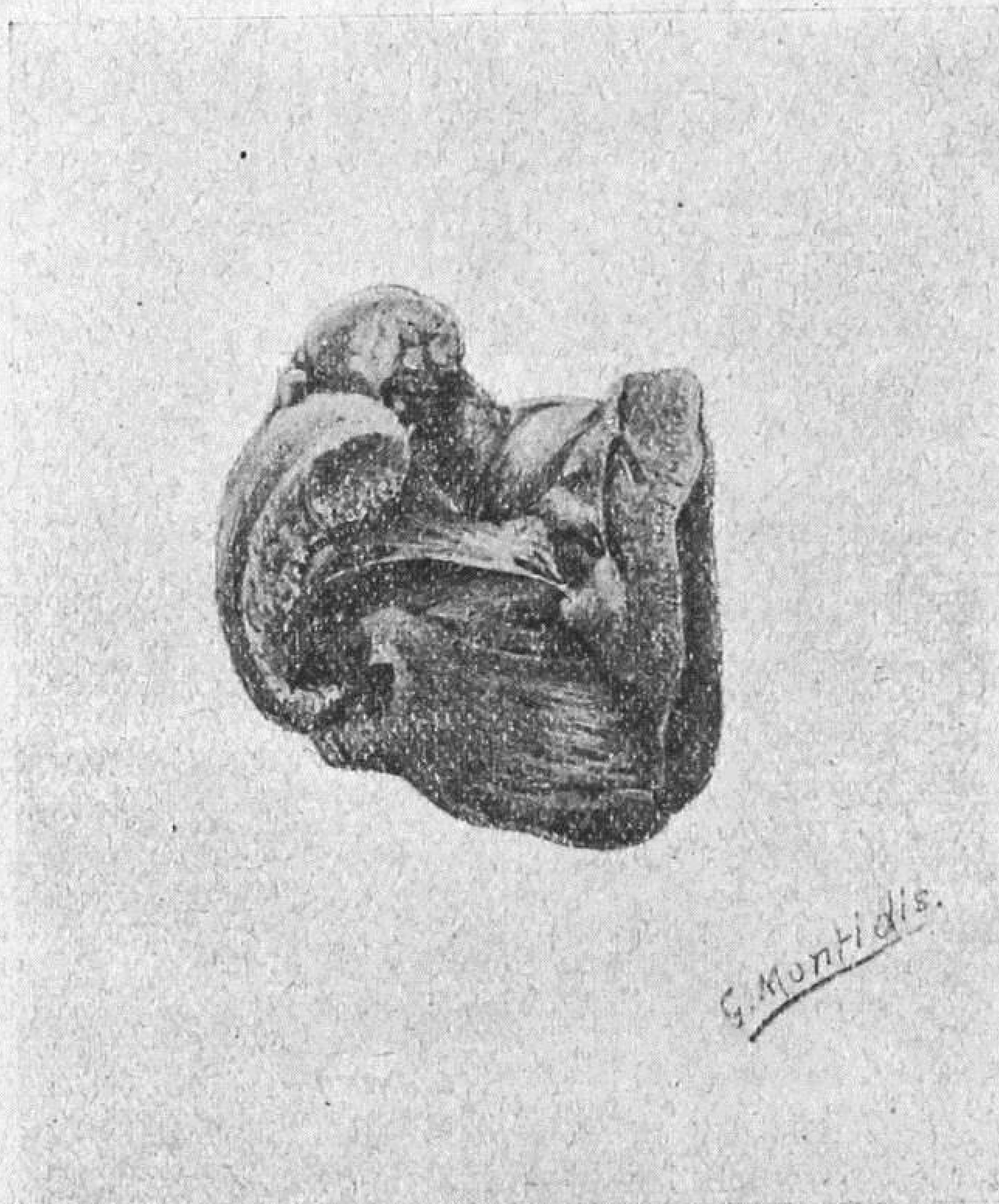


FIG. 5. — Nodulo gelatinoso sulla superficie atriale del velo post. della mitrale (con. n. 3, morto dopo 84 giorni dall'inizio dell'esperimento).

Reperto istologico: L'endotelio di rivestimento è completamente conservato. Si nota però un addensamento del connettivo sotto-endoteliale negli strati superficiali ed una omogeneizzazione del connettivo sotto-endoteliale stesso.

Queste alterazioni rendono conto dell'ispessimento nodoso descritto. Nel miocardio della parete ventricolare si osserva uno scarso aumento del connettivo interposto tra le fibre muscolari specie negli strati superficiali.

Coniglio N. 4: Sesso femm.; Kg. 2,570; età 5 mesi circa.

Dal 9 marzo al 1° maggio 1923 iniezioni endovenose di soluzione di adrenalina come per il primo coniglio.

Il 2, 10, 18 maggio iniezioni endovenose di viridans seguendo la stessa tecnica impiegata per il primo coniglio.

Esito: l'animale viene sacrificato il 25 giugno; peso Kg. 1,700; durata dell'esperimento: giorni 108.

Reperto anatomico: Non si riscontrano lesioni endocarditiche. Nella parete posteriore del ventricolo sinistro si nota una netta neoformazione connettivale per un processo di miocardite fibrosa. L'intima dell'aorta nella sua porzione

ascendente si presenta alquanto rugosa. L'esame dei reni e degli altri organi è del tutto negativo.

Reperto istologico: A carico del miocardio si rinvengono le stesse alterazioni descritte nel coniglio numero due, per quanto meno progredite.

Dei quattro conigli impiegati per l'esperimento, due morirono rispettivamente in 80:ma e 84:ma giornata, due vennero sacrificati dopo 108 giorni.

Le iniezioni preventive di adrenalina per via endovenose, alla dose di uno, due centesimi di milligrammo prima, di 0,75 % di milligrammo poi furono praticate per due mesi alle due coppie.

Successivamente e a intervalli di otto giorni vennero inoculati in due di tali conigli 4 ansate normali per volta di una cultura di streptococco emolitico in agar sangue di 24 h.; negli altri due di viridans. Le iniezioni praticate furono da tre a quattro. In tutti e quattro i conigli si notò un notevole dimagrimento.

Le alterazioni riscontrate sono prevalenti a carico del miocardio nel quale si nota, sebbene in misura varia, dissociazione delle fibre del miocardio, le quali a volte appaiono spezzettate, con la striatura poco evidente, degenerate. Qua e là interi tratti di fibre sono completamente sostituite da connettivo fibroso. Si nota inoltre una infiltrazione di elementi rotondi e a nucleo polimorfo, a volte infiltrati emorragici.

A carico dell'endocardio solo in due conigli (1°-3°) si notò la presenza di noduli sulla superficie atriale dei veli della mitrale. In corrispondenza di tali noduli l'endotelio è conservato, il connettivo sottostante appare omogeneizzato, rigonfio; si nota inoltre un addensamento delle cellule di connettivo. Manca però qualsiasi segno d'essudazione.

Nel secondo coniglio si nota la presenza di piccole zone d'ispessimento dell'endocardio della parete del ventricolo sinistro.

Nel primo coniglio si rilevarono delle notevoli alterazioni renali tipiche della glomerulite intracapillare con ialinosi delle anse glomerulari.

SECONDA SERIE.

Gruppo *A*.

Coniglio N. 5: sesso masch.; Kg. 1,750; età circa 4 mesi.

Il 4, 5, 6, 7 maggio 1923 si inietta quotidianamente per via endovenosa 1/2 cc. pro chilo di una soluzione di adrenalina al millesimo.

L'8, 16 maggio iniezione endovenosa di streptococco emolitico seguendo la solita tecnica.

Esito: l'animale muore il 29 maggio; peso Kg. 1,450; durata dell'esperienza giorni 24.

Reperto anatomico: Sul velo della mitrale ispessimenti gelatinosi.

Reperto istologico: Endotelio valvolare conservato, connettivo sotto-endocardico rigonfio ed edematoso. Nessuna alterazione.

Coniglio N. 6: Sesso masch.; Kg. 1,450; età circa 4 mesi.

Il 4, 5, 6, 7 maggio 1923 iniezione di adrenalina come per il coniglio precedente.

L'8 maggio iniezione di streptococco emolitico con la solita tecnica.

Esito: l'animale muore l'11 maggio; peso Kg. 1,070; durata dell'esperimento giorni sei.

Reperto anatomico: In corrispondenza della superficie atriale della mitrale, in vicinanza dell'impianto della estremità tendinea del muscolo papillare anteriore, si nota l'endocardio opacato per zone nodulari della grandezza di un

grano di miglio alla periferia delle quali si osserva una deposizione ematica sotto forma di coaguli rotondeggianti o lineari, appena prominenti sulla superficie. Uno dei noduli è più manifesto: quello prossimale alla superficie atriale del velo anteriore.

La rilevatezza dell'endocardio è così lieve che si ha l'impressione come se si tratti dell'ispessimento dell'endocardio stesso che si prosegue nell'anulus fibrosus.

Reperto istologico: L'esame microscopico del nodulo fa rilevare, oltre l'aumento del connettivo sotto-endoteliale, la presenza di elementi mononucleati, che spiccano tra gli elementi del connettivo per il nucleo più ricco di cromatina. Si rinvengono inoltre leucociti a nucleo polimorfo, scarsissimi, e gocciole pigmentate, nonchè forme che appaiono come residui di globuli rossi.

L'endotelio in alcuni tratti manca e in altri si vede la necrosi degli elementi endoteliali.

Manca qualsiasi traccia di formazione trombotica; evidentemente perciò alla necrosi dell'endotelio, segue immediatamente l'infiltrazione del connettivo sotto-endoteliale, senza proliferazione degli elementi stessi, come aveva rilevato Königer. Non si notano accumoli di cocchi.

A carico del miocardio si notano diffusi infiltrati di elementi rotondi e fusati in mezzo alle fibre muscolari. La caratteristica degli accumoli è la speciale disposizione che essi hanno in mezzo alle fibre muscolari, le quali in questi tratti si presentano vacuolizzate e necrotiche, con nucleo deformato. In alcuni tratti si notano anche infiltrazioni emorragiche. È degno di nota il fatto che gli elementi di infiltrazione si trovano dentro le fibre muscolari di modo che si può parlare di un processo di miofagia, analogo a quello della neurofagia. In alcuni tratti questo processo è molto esteso, in modo che si trovano dei focolai rotondeggianti, analoghi a quelli descritti da Aschoff, nelle miocardite reumatiche.

Coniglio N. 7: Sesso femm.; Kg. 1,400; età 4 mesi circa.

Il 4, 5, 6, 7 maggio 1923 iniezioni quotidiane di 1/2 cc. di adrenalina al millesimo. Morto il 10 senza alcuna iniezione di germi. Durata dell'esperimento giorni sei.

Reperto anatomico: Nessuna alterazione macroscopica visibile.

Reperto istologico: Emorragie perivenose negli spazii interstiziali ed in mezzo ai fasci di fibre del miocardio; nodi sparsi di contrattura del miocardio.

(Sostituito nella serie da altro coniglio del peso di Kg. 1,200). Trattamento con adrenalina come per il precedente. Il 13 e il 16 viene inoculato con 4 ansate di viridans con procedimento solito. Morto il 18. Reperto anatomico negativo.

Coniglio N. 8: Sesso masch.; peso Kg. 1,400; età 4 mesi circa.

Trattamento con adrenalina come per il coniglio N. 5.

Esito: l'animale muore il 13 maggio.

Il 9 maggio 1923 inoculato con 4 ansate di viridans. Durata dell'esperimento 9 giorni. L'autopsia viene eseguita immediatamente dopo la morte.

Reperto anatomico: In corrispondenza della superficie settale del ventricolo destro, sull'endocardio si riscontrano delle formazioni verrucose, una delle quali della grandezza di un grano di miglio, risulta costituita da 4 nodicini fusi insieme in modo che tale figura assume l'aspetto di una croce greca. Alcuni di questi granuli si distinguono per il colorito grigiastro. Sul velo mediale della tricuspide si trovano delle piccole verruche con deposizioni trombotiche.

Reperto istologico: Sui veli valvolari si nota la presenza di formazioni trombotiche recenti in corrispondenza dei noduli rilevati macroscopicamente. Tali formazioni appaiono infiltrate da leucociti a nucleo polimorfo e da mono nucleati. Che gli elementi che si trovano nelle formazioni trombotiche proven gono in parte dal connettivo sotto-endoteliale è dimostrato solo in alcuni tratti in cui si vede la continuità delle formazioni trombotiche col connettivo sotto-endoteliale. Non si notano accumoli di cocchi.

GRUPPO *B*.

Coniglio N. 9: Sesso masch.; peso Kg. 1,750; età 4 mesi circa.

Il 4, 5, 6, 7 maggio 1923 iniezione quotidiana di 1 cc. di soluzione di adrenalina al millesimo pro chilo.

Il 9, 17 maggio iniezioni endovenose di viridans con la solita tecnica.

Esito: l'animale muore il 18 maggio; peso Kg. 1,400; durata dell'esperimento giorni 14.

Reperto anatomico e istologico negativo.

Coniglio N. 10: Sesso masch.; peso Kg. 1,470; età 4 mesi circa.

Trattamento con adrenalina e con viridans come per il precedente coniglio

Esito: L'animale viene sacrificato il 26 maggio; durata dell'esperimento giorni 52.

Reperto anatomico e istologico negativo.

Coniglio N. 11: Sesso masch.; peso Kg. 1,650; età 4 mesi circa.

Trattamento con adrenalina identico come per il coniglio N. 9.

L'8 maggio 1923 iniezione endovenosa di emolitico con la tecnica solita.

Esito: l'animale muore il 15 maggio; peso Kg. 1,350; durata dell'esperimento giorni 11.

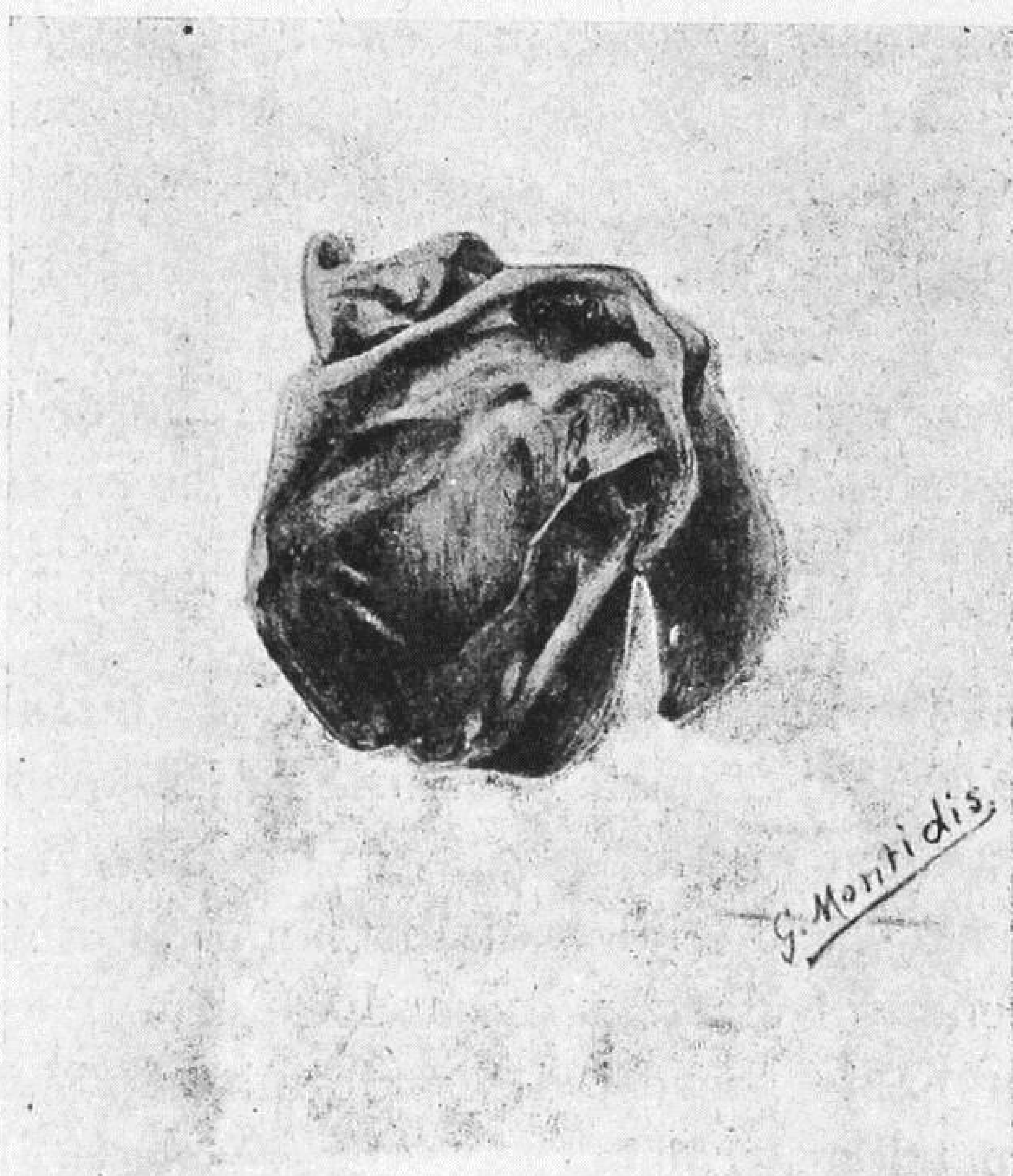


Fig. 6. — Ventricolo, tricuspide e atrio aperti sulla superficie anteriore. Sull'atrio si vede un trombo rotondeggiante fissato sull'endocardio atriale. Sulla superficie atriale del velo settale della tricuspide altro piccolo trombo (con. n. 11 morto dopo 11 giorni dall'inizio dell'esperimento).

Reperto anatomico: Sul velo settale della tricuspide sulla superficie atriale nel punto di attacco dei fili tendinei al margine valvolare si rinviene una verruca composta da tre nodicini della grandezza complessiva di un grano di miglio, di colorito rosso, di forma rotondeggiante. Nell'auricola destra si nota la presenza di un trombo (fig. 6).

Reperto istologico: La deposizione verrucosa consta di una massa trombotica che risulta di fibrina nelle cui maglie sono contenuti globuli rossi, leucociti a nucleo polimorfo numerosi, pseudo-eusinofili e in qualche tratto estesi accumuli di globuli rossi.

Nel connettivo sotto-endoteliale si nota una scissione delle fibrille di connettivo in modo da formare delle amplissime reti nello strato sotto-endoteliale nelle quali si rinviene una sostanza granulosa albuminoidea.

Il rigonfiamento è tale da determinare vere formazioni di nodi. Nella formazione trombotica si rinvengono inclusi endoteli desquamati. Così è evidente che le formazioni trombotiche sono depositate sulle valvole così alterate. Non si notano accumuli di cocchi.

Coniglio N. 12: Sesso femm.; peso Kg. 1,320.
Trattamento con adrenalina identico a quello usato per il coniglio N. 9.
L'8, 16 maggio 1923 iniezioni endovenose di emolitico con la tecnica solita.
Esito: L'animale muore il 17 maggio; durata dell'esperimento giorni 13.
Reperto anatomico: Macroscopicamente nulla di notevole.
Reperto istologico: A carico del miocardio l'esame microscopico dimostra infiltrazione di elementi leucocitari nel connettivo interstiziale tra le fibre muscolari. Gli elementi d'infiltrazione sono rappresentati da leucociti a nucleo polimorfo pseudo-eusinofili. Gli infiltrati sono diffusi qua e là nel tessuto muscolare, ma non si raggruppano mai in modo da costituire dei noduli simili a quelli descritti da Aschoff nella miocardite reumatica. Le fibre muscolari nei centri di massima infiltrazione, spesso appaiono interrotte.

Questa seconda serie le esperienze ebbero una durata da un minimo di sei giorni a un massimo di cinquanta due. Gli animali, ad eccezione di uno (coniglio N. 10), morirono spontaneamente.

I conigli impiegati furono sottoposti ad iniezioni preventive endovenose di adrenalina al millesimo in 4, 1/2 cc. pro chilo, negli altri 4 1 cc. pro chilo; e per quattro giorni consecutivi; successivamente, sempre per via endovenosa. furono inoculati, quattro conigli con streptococco emolitico, quattro col viridans. A questi otto conigli ne va aggiunto un nono morto immediatamente dopo le iniezioni di adrenalina (con. n. 7).

Le iniezioni di germi con la solita tecnica furono da una a due.

A carico del miocardio (conigli N. 6, 7, 12) si rinvennero alterazioni degenerative delle fibre muscolari, infiltrazione con elementi rotondi, emorragie perivenose.

Nell'endocardio si rinvenne: 1° formazione di noduli gelatinosi sui veli della mitrale (coniglio N. 5); 2° formazione di noduli (coniglio N. 6) sulla mitrale, ma, a differenza dei primi nei quali si nota solo il rigonfiamento edematoso del connettivo sotto-endoteliale, dimostrano un aumento del connettivo sotto-endoteliale, presenza di elementi mononucleati, di leucociti a nucleo polimorfo, scomparsa e in parte necrosi dell'endotelio sovrastante. Manca la presenza di qualsiasi formazione trombotica; 3° presenza di formazioni trombotiche recenti sul velo mediano e settale della tricuspide (conigli N. 8, 11). Tali formazioni appaiono infiltrate da leucociti a nucleo polimorfo e da mononucleati. La formazione trombotica si continua in alcuni tratti nel connettivo sotto-endoteliale. Nella massa trombotica si nota inoltre (coniglio N. 11) la presenza di endotelii desquamati. Le fibrille del connettivo sotto-endoteliale appaiono scisse in modo da formare un'ampia rete ripiena da una sostanza granulosa albuminoidea. Non si notano accumuli di cocci.

SERIE TERZA.

GRUPPO *A*.

Coniglio N. 13: Sesso masch.; peso Kg. 1,800; età 4 mesi circa.
Il 12, 21 maggio 1923 iniezioni endovenose di viridans seguendo la solita tecnica.
Esito: L'animale muore il 7 giugno; peso Kg. 1,600; durata dell'esperimento giorni 26.
Reperto anatomico e microscopico negativo.

Coniglio N. 14: Sesso masch.; peso Kg. 1,900; età 4 mesi circa.

Il 12, 21, 31 maggio 1923 iniezioni endovenose di viridans seguendo la solita tecnica.

Esito: L'animale viene sacrificato il 25 giugno; peso Kg. 1,820; durata dell'esperimento giorni 44.

Reperto anatomico e microscopico negativo.

Coniglio N. 15: sesso masch.; peso kg. 1,700; età 4 mesi circa.

Trattamento, esito e risultato del tutto identico a quello del coniglio precedente.

Coniglio N. 16: sesso masch.; peso kg. 1,690; età 4 mesi circa.

Il 12 maggio 1923 iniezione endovenosa di viridans seguendo la solita tec nica. Esito: l'animale muore il 23 maggio. Durata dell'esperimento giorni 11. Peso kg. 1,500.

Reperto anatomico e microscopico negativo.

GRUPPO *B*.

Coniglio N. 17: sesso masch.; peso kg. 1,380; età 4 mesi circa.

L'8, 16, 31 maggio 1923 iniezioni endovenose di emolitico seguendo la solita tecnica.

Esito: l'animale muore l'8 giugno. Durata dell'esperimento giorni 31.

Reperto anatomico: negativo per quanto riguarda il cuore, nell'intestino si rinvengono numerosi ascessi emobolici sotto-sierosi, numerosissimi segnatamente nel cieco e nell'appendice. Negli strisci allestiti dal pus di una cavità ascessuale si rinvengono dei cocchi isolati o aggregati a catene di due, quattro elementi.

Coniglio N. 18: sesso masch.; peso kg. 1,070; età 4 mesi circa.

L'8, 16 maggio 1923 iniezioni endovenose di emolitico come per il coniglio precedente.

Esito: l'animale muore il 17 maggio. Peso kg. 0,900. Durata dell'esperi mento giorni 40.

Reperto anatomico e istologico negativo.

Coniglio N. 19: sesso masch.; peso kg. 1,950; età 4 mesi circa.

L'8, 16, 31 maggio 1923 iniezioni endovenose di emolitico come per il co niglio N. 17.

Esito: l'animale muore l'8 giugno. Peso kg. 1,800. Durata dell'esperimento giorni 31.

Reperto anatomico: non si notano chiare alterazioni. Un piccolo nodulino sferico sulla superficie atriale della mitrale, sull'attacco del tendine del muscolo papillare anteriore. L'aspetto di questo nodulo è gelatinoso.

Reperto istologico: su alcuni tratti del bordo libero della valvola mitrale si nota infiltrazione di elementi rotondi nel connettivo sotto-endoteliale ed aumento degli elementi stessi del connettivo sotto-endoteliale. In altri tratti si osserva la già descritta rarefazione degli elementi stessi, per rigonfiamento delle fibrille del connettivo.

Coniglio N. 20: sesso masch.; peso kg. 1,670; età 4 mesi circa.

Il 9 maggio 1923 iniezione endovenosa di emolitico come per il coniglio N. 17. Esito: l'animale muore il 16 maggio. Peso kg. 1,500. Durata dell'esperimento giorni 37.

Reperto anatomico: sulla parete del ventricolo sinistro si notano dei leg gieri ispessimenti dell'endocardio.

Reperto istologico: anche in questo miocardio microscopicamente si rinvengono infiltrati di elementi rotondi, di eosinofili, di monociti e fibroblasti. Qua e là si osservano piccole emorragie perivasali, ed anche tra le fibre muscolari del miocardio. Attorno ai finissimi vasi a volte è notevole l'infiltrazione con elementi della serie connettivale. L'infiltrato con elementi rotondi è molto notevole rispetto a quello con adrenalina; le fibro-cellule muscolari sono però molto meno alterate.

In questa terza serie di esperienze furono impiegati otto conigli. Gli ani

mali sopravvissero da un minimo di undici giorni a un massimo di quaranta quattro.

Senza alcun trattamento preventivo con adrenalina, furono inoculati quat tro con streptococco emolitico e quattro col viridans. Le iniezioni, per via endovenosa, e con la solita tecnica, furono da una a tre.

Nel miocardio solo in un coniglio (N. 20) si rinvennero: scarse alterazioni degenerative a carico delle fibrille muscolari; notevole infiltrazione con elementi rotondi.

A carico dell'endocardio solo in un coniglio (N. 19) si notò la presenza di un piccolo nodulo gelatinoso sulla superficie atriale della mitrale identico a quelli descritti precedentemente. Negli altri conigli il reperto fu completamente negativo.

CONCLUSIONI.

Dal complesso dei risultati ottenuti si possono formulare le seguenti con clusioni:

1) Sei volte su venti conigli si rinvennero dei noduli di aspetto gelatinoso tanto sui veli della mitrale che su quelli della tricuspide ed in animali trattati sia con iniezione preventiva di adrenalina sia inoculati con soli germi.

Dall'esame istologico risulta in modo chiaro che essi non possono ritenersi prodotti da processi infiammatorii. Infatti si constata solo rarefazione dei nùclei e rigonfiamento edematoso del protoplasma; manca costantemente infiltrazione con elementi rotondi e qualsiasi accenno a neoformazione di vasi. L'endotelio sovrastante è integro.

Il Vanzetti ritornando sul lavoro del De Vecchi, il quale aveva descritto identiche formazioni, interpreta tali noduli come un prodotto di alterazioni cadaveriche, poichè si troverebbero solo in conigli sezionati alcune ore dopo la morte. Contro tale interpretazione noterò che due dei conigli nei quali rinvenni tali nodi furono sezionati immediatamente dopo la morte.

2) In un caso si notò aumento del connettivo sotto-endoteliale e presenza di elementi mononucleati, di scarsi leucociti a nucleo polimorfo, gocciole pigmentate e forme che appaiono come residui di globuli rossi; l'endotelio è desquamato e necrotico. Manca qualsiasi formazione trombotica. È evidente che alla necrosi è seguita una infiltrazione del connettivo sotto-endoteliale, come osservò Königer.

Ora, per quanto tali noduli non possono interpretarsi come di natura infiammatoria, è verosimile che essi devono essere legati all'azione tossico infettiva dell'adrenalina e dei germi. Forse stanno a rappresentare un prestadio dell'infiammazione.

3) In due casi si notò la presenza di formazioni trombotiche recenti, con necrosi dell'endotelio sottostante e talvolta presenza di endotelio in mezzo alle masse trombotiche; in uno dei casi si potè seguire la penetrazione degli elementi di connettivo sotto-endoteliale nella massa trombotica. Ciò contraddice l'osservazione di Königer e dà adito ad ammettere che possono verificarsi le due evenienze; in alcuni casi cioè alla necrosi segue immediatamente la deposizione trombotica, in altri la infiltrazione del connettivo sotto-endoteliale.

In complesso dai risultati ottenuti, fatta astrazione di un caso, non si sono ottenute chiare lesioni endocarditiche, ma minime e di natura puramente de generativa.

Ciò del resto è in armonia con gli scarsi risultati ottenuti da altri ricercatori e con l'esperienza che ci viene dalla patologia umana, la quale ammaestra come i casi di endocardite siano minimi rispetto alle setticemie.

4) Più decise e più costanti furono le alterazioni riscontrate a carico del miocardio, otto volte su venti conigli; trascurando i casi nei quali le alterazioni non furono molto nette. In genere si nota neoformazione di connettivo fibroso tra le fibre del miocardio segnatamente negli strati superficiali aventi il carattere del connettivo scirrotico povero di nuclei. La neoformazione connettivale a volte è diffusa, a volte a focolaio, e maggiormente addensata attorno ai piccoli vasi ove si rinvengono anche focolai d'infiltrazione emorragica. Si rileva anche neoformazione di vasi. Le fibro-cellule muscolari mostrano qua e là perdita della striatura, omogeneizzazione del citoplasma e nuclei in picnosi e carioressi. In qualche caso si nota rottura delle fibre muscolari. Non è infrequente riscontrare ammassi di elementi rotondi, di eusinofili, di fibroblasti, che a volte si riuniscono in accumoli paragonabili ai noduli di Aschoff.

Tali alterazioni non si rinvengono in animali trattati solamente con iniezioni di adrenalina o con adrenalina ed iniezioni di germi, ma anche in quelli sottoposti alla sola inoculazione di germi (coniglio N. 20). A questo proposito va notato che in quest'ultimo caso prevalgono le alterazioni infiltrative sulle alterazioni delle fibre muscolari, le quali appaiono meno danneggiate.

Se si confrontano questi notevoli e quasi costanti lesioni del miocardio con quelle scarse dell'endocardio, si è autorizzati a pensare che le lesioni miocardiche in genere non influenzano per nulla lo stabilirsi dei processi endocardi tici, che devono essere legati a qualche altra condizione che ci sfugge.

5) Di notevole interesse ci appare in fine il reperto riscontrato in un coniglio nei cui reni si rinvenne una tipica glomerulite intracapillare con jalinosi più o meno diffusa delle anse glomerulari, necrosi degli epiteli dei tuboli contorti e delle anse con cromatolisi nucleare, infiltrazione diffusa di linfociti e leucociti a nucleo polimorfo e presenza di cilindri nei tuboli.

In quanto alle alterazioni degenerative esse si ottengono con una relativa facilità in animali trattati con iniezione di germi; del tutto nuove sono le alterazioni glomerulari, ma anche qui resta sempre insoluto il problema di chiarire cioè il perchè in animali della stessa età e della stessa razza, sottoposti a un identico trattamento, non si ripeta costantemente lostesso reperto.

BIBLIOGRAFIA.

ANITSCHKOW. *Zür Frage der Veränderungen des Myocards bei Adrenalinvergiftungen.* Virchow's Arch., Bd. 213.

ASCHOFF. Anat. Patologica, a. 1923.

BALDASSARI. *Beitr. zur Histol. der Endocarditis.* Centralblatt f. Path., 1909.

BONOMI. Giorn. R. Acc. di Med. Torino, 1886.

COLE. Journ.. Inf. Dis., 1905.

COTTON. Brit. med. Journ., 1920.

CRISTAN SCHÖNE. *End. lenta.* D. M. W., 1912.

De Vecchi. *Nuove ricerche sull'endocardite sperimentale*. Boll. Scienze mediche, 1908, Sez. VIII, vol. VIII.
Dewtzky. *Über den Bau u. d. Entstehung verschidener Formen der Chronischen Veränd. in den Herzkl.* Virchow's Arch., Bd. 199.
Dionisi. *Lezioni di anatomia patologica (endocarditi)*.
Fox. Central. f. Path., 1923.
Fränkel u. Sänger. *Untersuchungen ü. die Histol. der Endoc.* Virchow's Arch., Bd. 108.
Fulci. I. *Exp. Vers. u. d. Exsistenz einer End. durch bacter. Toxine.* — II. *Exp. Versuche ü. d. tuberculöse Endoc.* Ziegler's Beitr., XLIV, 1908.
Gaglio. *Farmacologia*. Ult. edizione.
Gilbert Lion. Comptes-rend. Soc. Biol., 1888.
Goldziehr. *U. amyloide End.* Ziegler's Beitr., 47.
Hannemann. *Die Histopath. der End.* D. M. W., a. 45, n. 34.
Jigmann Paul. *Zur Klinik u. Path. der strept. Endoc.* D. M. W., n. 18, 1922.
Kaufmann. Anat. Path., 1922.
Klemperer. D. M. W., 1909, S. 458.
Königer. *Histol. Untersuch. ü. Endocarditis.* Arbeiten aus dem path. Inst. zur Leiptgig, a. 1903.
Köster. Virchow's Arch., Bd. 92.
Koch. *Ibid.*, Bd. 228, a. 1920.
Lewinski. *End. lenta.* Berliner Kl. W., 10; riportato nel «D. M. W.» 1913, S. 571.
Major. Bull. of the Journ. H. Hosp., 1912.
Marina. Münch. Med. Woch., 1909, S. 1439.
Nagayo. *Zur normalen u. path. Hist. des Endocardium parietale.* Ziegler's Beitr., 45, 1909.
Orth. *Über Etiologie des exp. micotischen End.* Virchow's Arch., Bd. 103.
Ottomar Rosembach. *Über artif. Herzklap.* Arch. f. exp. Path., Bd. IX, 1878.
Panichi e Guelfi. *Beeinflussung des Endocarditis durch Krebsiges Material.* Virchow's Arch., Bd. 201, a. 1910.
Pearce. Journ. Exp. Med., 1906.
Prudden. Amer. Journ. of A. Med. Sciences, 1887, p. I.
Rey. *Zur Etiol. der End. verruc.* Central. f. Path., 1915.
Ribbert. Forschr. d. Med., 1886, S. I.
Rosembach. Arch. f. exp. Path., Bd. 9, 1879.
Rosenow. Journ. Inf. Dis., 1912, vol. VI; 1914, vol. II.
Saltykow. Virchow's Arch., Bd. 209.
Sawytz. *End. u. Mening. durch Streptococcus viridans.* D. M. W., 47, n. 11, 1921.
Tizzoni e Mircoli. *Memorie della R. Accademia di Scienze Bologna*, 1888.
Thorel. *Path. des Kreislauforgane.* Lubarsch-Ostertag Ergeb. der allg. Path. u. anath. Path. Vierzehnter Jahrgang, II Abt.
Veraguth. *Unter ü. normale u. entzün. Herzkl.* Virchow's Arch., Bd. 139.
Weichselbaum. *Beitr. zur Aetiol. u. path. der Endocarditis.* Ziegler's Beitr., Bd. 4, a. 1889.
Wissokowitsch. *Beitr. zur Lehre von der Endocarditis.* Virchow's Arch., 103.

Roma, 1925 - Off. Tip. Sandron V. Ascoli, *dir. e resp.*

(44)

Anno XXXII Roma, 1° Aprile 1925 Vol. XXXII-M (fasc. 4)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI
Clinico Medico di Roma

SOMMARIO

Il Policlinico *fa parte dell'Associazione internazionale della stampa, ne segue le norme. Pubblica in fine d'ogni memoria un breve* sunto *o le* conclusioni *scritte dall'autore.*

LAVORI ORIGINALI

I.

ISTITUTO DI PATOLOGIA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI FIRENZE

Ulteriori studi sull'asma bronchiale.

CESARE FRUGONI, direttore inc. e GIACOMO ANCONA, aiuto vol.

La revisione che il capitolo dell'asma bronchiale ha in questi ultimi tempi subìto, si va sempre più completando, onde possiamo considerarci prossimi assai alla risoluzione integrale dell'interessante problema.

E ciò con tanto maggior compiacimento in quanto la sintesi moderna getta fasci di luce rivelatrice sia nella direzione della indagine sperimentale — natura anafilattica della forma — che in quella squisitamente clinica del terreno organico — ora intravisto sotto rinnovati concetti — sì da resultarne una completa ed armonica costruzione nosografica.

Il grande numero di pubblicazioni riassuntive, e recentissime anche, in argomento (Re, Pagnez, Coke, Stanganelli, Storm van Leeuwen) ci autorizza ad esimerci da ogni ingombrante esposizione bibliografica, onde entriamo senz'altro nel vivo dell'argomento, tantopiù che ognuno di noi singolarmente in vari lavori ha già esposto indagini e bibliografia. Ci si permetta anzi un breve ricordo su queste.

Frugoni illustrando la prima — e fino ad ora unica — numerosa casistica di asmatici studiata in Italia secondo il nuovo indirizzo, ha dimostrato la natura anafilattica di poco più di un terzo dei suoi ammalati, precisandone altresì l'agente eziologico specifico. Primo — dopo Widal — ha portato largo contributo alla conoscenza della «crisi emoclasica» nell'asma, concludendo che quella «non è di per sè dimostrazione di natura anafilattica» ma bensì di stato colloidoclasico del quale ha dimostrato sperimentalmente il fondamento umorale (riproducibilità di fronte a stimoli uguali dopo iniezione endovenosa di siero di asmatico ad eziologia nota in soggetto nuovo). Per le cutireazioni ne ha riconosciuto il valore rivelatore di stato di ipersensibilità (non di asma esclusivamente), e la loro grande importanza nell'orientamento della diagnosi eziologica dell'asma bronchiale (che deve essere quindi suffragata da prove cliniche di controllo) ed è riuscito a ottenerne la riproduzione nell'uomo nuovo iniettato per via endovenosa con siero di asmatico. Ha infatti potuto per la prima volta sperimentalmente ottenere *trasporto passivo di anafilassi da uomo* (*asmatico*) *a uomo* per il che sia consentito trascrivere le sue conclusioni:

«L'iniezione endovenosa ad individuo normale di forti quantità di siero «di sangue appena preparato di un asmatico da emanazioni animali è stata «seguita dai seguenti fatti:

«*a*) comparsa di cutireazione positiva per le stesse sostanze ed estratti «che dànno reazione positiva nell'asmatico datore di sangue;

«*b*) comparsa di crisi emoclasica sottoponendo l'individuo così iniettato «alle stesse emanazioni che sono asmogene per il datore di sangue.

«Questo gruppo di ricerche di trasporto passivo di stato anafilattico per «asma da uomo a uomo, fu eseguito una volta iniettando siero di un caso di «asma da coniglio ad un bambino sano ed un'altra iniettando siero di un caso «d'asma da vaccine ad un'asmatica ad eziologia ignota.

«E i reperti positivi ottenuti — naturalmente mancanti nelle preliminari «ricerche di controllo in bianco — assumono valore fondamentale non solo «per la dottrina dell'asma bronchiale anafilattico in particolare, ma per la «dottrina delle cutireazioni e della crisi emoclasica in generale».

Su la casistica clinica si svolgono le ricerche di Ancona, che in un primo lavoro ha riferito di una donna con manifestazioni asmatiche, cutanee e gastroenteriche da seppia, non già introdotta come alimento ma bensì per inalazione della polvere dell'osso usata a scopo industriale e più verosimilmente dello strato medio ectodermico: onde classificazione della sindrome apparentemente da causa alimentare fra quelle causate da derivati epidermici.

Ha inoltre riconosciuto l'agente di numerosi casi di asma comparsi in forma epidemica fra i mugnai di Barberino di Mugello, nel pediculoides ventricosus parassita di un punteruolo del grano e già noto come causa della cosidetta acariasi da grano. Ne ha messo in evidenza il singolare potere sensibilizzatore, per il che, qualunque individuo — purchè esposto per un periodo sufficiente alla sua azione — diveniva asmatico indipendentemente da

predisposizione o fattori costituzionali, i quali ultimi invece dimostravano la loro importanza nel conferimento dell'impronta clinica alla sindrome asmatica.

Intendiamo adesso essenzialmente riferire su contributi nostri personali all'interessante quesito, quali resultano dallo studio metodico di 200 asmatici.

* * *

Dei malati non venne fatta cernita preventiva a seconda che l'anamnesi sembrasse o meno anafilatticamente orientare, ma furono sistematicamente studiati (in guisa da conservar valore alle cifre statistiche e alle percentuali) quanti asmatici puri — tipo essenziale — venuti in nostra osservazione si prestarono alle ricerche. E queste, oltre ad uno studio clinico il più completo, vennero eseguite col metodo delle prove cutanee ed ogni volta con tutti gli antigeni in quel momento a nostra disposizione.

Sia in proposito permessa una delucidazione:

I. *Devono le ricerche in genere eseguirsi con tutti e cioè con il più largo numero di antigeni — estratti, o solo con i vari, diciamo, capostipiti di gruppo o con antigeni più propriamente di gruppo cioè polivalenti o infine solo con quelli verso cui l'anamnesi orienta?*

Vero è che la storia del malato è talora così netta e precisa che o il paziente ha già afferrato il nesso fra causa asmogena e asma o dà elementi informativi tali da render facile la deduzione; ma ciò è l'eccezione. Di regola l'asmatico ignora la causa e sopratutto le cause del suo asma e l'anamnesi anche la più indagatrice raramente dà sicuri orientamenti. Ma quando anche ciò fosse, poichè si hanno frequentemente per un solo soggetto multiple ipersensibilità e un asmatico può esser tale per varie cause di cui talune a lui note e altre no, ne discende che sempre e in ogni caso dovrà procedersi senza preconcetti e con un'analisi larga e completa.

L'uso poi — da taluni AA. seguito — di antigeni polivalenti ottenuti mescolando varie qualità affini è pure totalmente da evitare poichè esso ha per effetto di diminuire il singolo antigene e quindi il suo potere indicatore. In tal modo stati d'ipersensibilità che ad antigene unico avrebbero dato cutireazione leggermente positiva (+) possono non essere messi in evidenza.

Anche nelle forme stagionali e in quelle apparentemente tipiche di asma da pollini si deve praticare studio completo poichè varie volte osservammo che l'asma era sì stagionale, ma non da pollini, bensì subordinato ad alimenti stagionali (in genere frutta o verdura).

Piuttosto per l'asma da pollini si potrebbe fare uso di un numero di antigeni limitato (anche perchè sono veramente troppi: Scheppegrell, p. e., ne ha usate alcune centinaia) attenendosi cioè per ogni genere e famiglia alle piante più comunemente vegetanti nella residenza del paziente, analogamente a quanto Scheppegrell in America ha fatto. Ma per ciò occorre che sia prima portato a

fondo lo studio delle piante asmogene in Italia e la loro distribuzione geografica.

II. *Intradermoreazioni o cutireazioni?*

Se il metodo delle cutireazioni è il più semplice e pratico e l'unico che permetta senza enorme dispendio di tempo od eccessivo tormento del malato, uno studio completo, non può tacersi che da alcuni AA. e autorevoli si vuole alla intradermo, dar preferenza. Ma questo metodo ha inconvenienti reali e di non lieve grado.

A parte infatti che non si possono in una stessa seduta e in un limitato territorio cutaneo praticare che un numero scarso di intradermo (onde prolungamento della ricerca, il che mette a prova la pazienza del medico e del malato), e a parte la relativa sterilità delle sostanze impiegate, altri ed assai più gravi inconvenienti esistono. L'intradermo in soggetto corrispondentemente ipersensibile provoca talora nella parte turgore di notevolissimo grado, doloroso ed assai persistente (specie se si sono usate diluizioni concentrate, come nelle ricerche di orientamento è giusto fare) e se parecchie intradermo positive casualmente si assommano, ne può derivare molestia non lieve.

Di più è noto (Widal, Roche e Schiff, Pasteur Vallery Radot, Haguenau, Giani) e noi pure possiamo confermare, che già la semplice cuti positiva può provocare crisi emoclasica e benchè più raramente attacco d'asma e che ciò con maggior frequenza avviene con l'intradermo reazione. Onde ne viene che potrebbe farsi l'obbiezione teorica (in pratica nella realtà non ci sembra esser così) che le prove immediate successive trovino l'organismo anafilatticamente scaricato. Senza contare infine che da qualche AA. sono stati talora segnalati con la intradermo inconvenienti notevoli e persino gravi fenomeni di choc (Cooke) il che per fortuna mai ci avvenne di osservare.

Concludiamo che all'intradermo si deve ricorrere onde istituire maggiori controlli e per dosaggi di grado, una volta riconosciuta attraverso le cuti, una determinata ipersensibilità. È cioè metodo di ricerca integrativa mentre quello delle cuti resta il metodo di scelta di pratica applicazione ed il più spesso di per sè sufficiente.

Preparazione degli estratti.

Abbiamo seguito sostanzialmente la tecnica degli AA. americani, che ci è sembrata sufficiente agli scopi clinici.

Il metodo è fondato sul principio di raccogliere in soluzione acquosa le proteine asmogene mediante macerazione della materia prima; di ridurre allo stato secco o a piccolissimo volume con evaporazione a temperatura ambiente mediante ventilatore, e di fare precipitare l'antigene con l'alcool assoluto.

Premettiamo che con l'indicare le sostanze asmogene col nome di proteine non facciamo che seguire un'abitudine fino ad ora corrente per tutti gli autori, ma non intendiamo in nessun modo entrare nel merito della costituzione di

quelle sostanze. Ricordiamo anzi che Bastai ha osservato che gli estratti di peli non danno le reazioni chimiche delle sostanze proteiche.

Derivati epidermici. — Si prendono i peli o le penne, e si pongono in vaso chiuso ove si coprono con alcool a 12°; si lasciano così da tre a sette giorni agitando spesso, quindi si filtra a carta. Il filtrato, se conservato in fiale chiuse alla fiamma, si mantiene attivo per anni. Per ottenere la proteina allo stato di approssimativa purezza e di maggiore stabilità si fa evaporare il filtrato in larghe capsule a temperatura ambiente facendovi passare sopra la corrente di un ventilatore. Quando il filtrato è fortemente ridotto di volume si filtra (oppure si lascia completamente evaporare e si raccoglie la polvere, che conservata nel vuoto si mantiene per anni attiva e si può usare direttamente per le cuti o per estrazione ulteriore sciogliendola in acqua distillata). Al filtrato limpido si aggiunge tanto alcool a 96° quanto occorre perchè si formi un precipitato fioccoso. Si raccoglie il precipitato mediante centrifugazione, si decanta il liquido sovrastante, si lava con alcool assoluto per due volte e per ultimo con etere sempre con centrifugazioni eseguendo le operazioni il più rapidamente possibile. Il centrifugato lavato si distende con una bacchetta sulle pareti delle provette per facilitarne l'essiccamento che si completa nel termostato a 37°. Si raccoglie, e quindi si riduce in polvere triturandolo nel mortaio e si conserva in piccole provette ben chiuse ove si mantiene attivo per anni.

Alimenti. — *Carni.* — Si scelgono le parti magre eliminando per quanto possibile il grasso, si schiacciano in una pressa (se i fori sono troppo grandi s'impacchetti la carne in rete metallica molto fitta) e si raccoglie il liquido che scola nelle prime 24 ore in larghe scatole del Petri ove si fa essiccare a mezzo ventilatore. Se si ottiene un residuo asciutto ben polverizzabile se ne può far uso direttamente per le cuti (conservando nel vuoto si mantiene per anni); se è untuoso per presenza di grassi si estraggono mediante il tetracloruro di carbonio. Per isolare la proteina si procede sulla polvere come abbiamo indicato per i derivati epidermici.

Legumi e frutta. — Macerazione in acqua distillata o in alcool a 12° dopo averli ridotti in poltiglia per 2 a 7 giorni secondo la qualità, agitando spesso ed evitando la formazione di muffe mediante aggiunta di timolo. Filtrazione, evaporazione, sgrassamento, ed isolamento della proteina c. s. Sono gli estratti di più difficile preparazione in quanto talora rimangono collosi.

Batteri. — Si uccidono i germi con etere e si sospendono in alcool a 14° in proporzione di ⅓ di batteri circa per il liquido mestruo.

Pollini. — Si colgono i fiori appena sbocciati con rami non troppo corti e si mantengono gli steli in bottiglie con acqua lasciando inclinare i fiori verso il suolo. Il tutto si pone su tavoli coperti di carta liscia, in ambienti calmi: il polline cade e si raccoglie direttamente sulla carta. Si conserva in provette e si mantiene attivo per anni.

In caso di fiori piccolissimi, a polline scarsamente anemofilo, si distaccano i fiori isolandoli per quanto possibile, si seccano in termostato e si macinano: la polvere stacciata contiene il polline in quantità sufficiente per le prove cutanee.

Per le intradermoreazioni abbiamo fatto uso di soluzioni delle proteine in soluzione fisiologica addizionata di acido fenico al 0.5 % per gli antigeni epidermici ed alimentari. Per i pollini invece si è proceduto nel seguente modo: 0.10-0.20 di polline vengono sospesi in una piccola quantità di acqua distillata e con ripetute agitazioni tenuti in ghiacciaia per 24 ore; quindi si diluisce in soluzione fisiologica fenicata fino al volume di 100-200 cc. si filtra a carta e per ultimo sterilmente a candela. Il filtrato convenientemente diluito viene conservato in fiale saldate alla fiamma.

Per la titolazione non abbiamo creduto seguire il metodo americano — dosatura del contenuto in azoto — poichè non fornisce alcun criterio circa l'attività delle proteine, il cui tasso in N. varia poi enormemente a seconda del loro tipo, alimentare o epidermico ad esempio. Ci siamo pertanto affidati al solo criterio clinico, diluendo le proteine caso per caso a seconda della reattività del soggetto, indicataci dalle prove cutanee, sempre con controlli in soggetti normali.

Abbiamo eseguito le cutireazioni sulla pelle del braccio, avambraccio, o coscia — previa tricotomia — con serie di piccole scarificazioni lineari molto superficiali, su ciascuna delle quali si portavano gli estratti in soluzione, ovvero in polvere, che veniva allora sciolta sulla pelle stessa in una goccia di soluzione N/10 di soda.

Elenco delle sostanze impiegate nelle prove cutanee:

Alimentari. — Agnello, allodola, bue, cavallo, coniglio, montone, piccione, pollo, porco, tacchino, acciughe, anguilla, gronco, muggine, nasello, palombo, ragno, razza, sardine, triglia; gambero mitili, ostriche, seppia.

Avena, fagiuoli, frumento (estratto totale, gliadina, gluteina) mais, panico, riso, scagliola, segale; latte vacca, latte capra, caseina, uovo (albume e tuorlo); aglio, asparagi, bietole, carote, cavol fiore, fagiuolini, funghi, lattuga, melanzane, nepitella, patate, pepolino, persia, pomodoro, prezzemolo, rosmarino, salvia, spinaci, sedani, tartufi; arancio, castagne, fichi, fragole, mandorle, noci, noci Brasile, susine; alcune farine alimentari.

Pollini. — Aesculus ippocastanum, acacia, ambrosia elatior, brassica rapa, cannabis sativa, dactylis glomerata, lavandula off., ligustrum japonicum, magnolia, margherita, matricaria camomilla, medicago lupolina, medicago sativa, nerium oleander, parietaria off., pesarone, phleum pratense, poa pratensis, prunus amygdalus, ranunculus, rosa, thalaspis, tilia parvifolia; trifolium, zea mais.

Derivati epidermici. — Asino, bue, cavallo, cane, capra, cavia, coniglio, gatto, pecora, porco, scimmia; capelli umani; penne di allodola, anatra, cardellino, faraona, filunguello, massaiola, oca, piccione, pispola, pollo, tordo.

Batteri. — Difteroide, Micr. Catarrhalis, Micr. Tetragenus, Pneumococcus I. II. III., Staf. pyog. aureus, Staf. pyog. albus, Staf. pyog. citreus. Strep. haemolyticus, Strep. non haemolyticus, Strep. viridans.

Medicamenti. — Aspirina, antipirina, chinino, fenacetina, ipecacuana (emetina), lobelia, belladonna, stramonio; alcune polveri anti asmatiche.

Varie. — Tabacco, penne di cuscini di asmatici, grano parassitato dal pediculoides ventricosus, polvere di pollaio, sieri di bue, cavallo, coniglio, cavia, polipi nasali umani;

Peptone, cloridrato di istamina, acido amidobenzolico, acido amidosalicilico, acido amidosulfonico, alanina, asparagina, betaina, cefaleina, glicocolla, leucina, taurina, tirosina.

Le nostre ricerche, come dicemmo, hanno avuto per oggetto 200 casi di asma bronchiale raccolti fra la casistica ospedaliera e quella privata, senza cernita ulteriore, ma solo valendoci di quegli ammalati nei quali fosse possibile espletare tutte le indagini e controlli.

I pazienti dopo un'anamnesi minuziosa (particolarmente indirizzata a mettere in evidenza l'ereditarietà di malattie presumibilmente anafilattiche e le caratteristiche della sindrome asmatica) ed esame obbiettivo completo corredato il più spesso da esame delle cavità nasali, da esame radiologico dell'apparato respiratorio, ecc., venivano sottoposti alle prove cutanee. Per esse, come fu detto, abbiamo preferito il metodo delle cutireazioni riservandoci quello delle intradermo, come primo controllo. Nei casi cuti-positivi si procedeva alla provocazione di accesso mediante somministrazione dell'antigene individuato — maggiormente cutireattivo — e si seguivano, per quanto possibile, i decorsi con riguardo in specie ai resultati terapeutici.

Premesso che nella nostra casistica non figurano bambini nella prima infanzia se non eccezionalmente, ecco in succinto i resultati.

Dei 200 casi, 114 sono uomini e 86 donne, proporzione di non particolare significato e con la quale concordano quasi tutti gli AA. eccezion fatta per Hyde Salter che descrive una percentuale doppia per gli uomini.

In questi 200 soggetti di 104 fu individuata la causa o le cause o una delle cause dell'asma e cioè nel 52 % cifra che in senso assoluto corrisponde a quelle di Walker e di Coke ma ha forse un valore relativo maggiore dato che nella nostra casistica non figurano bambini asmatici, i quali sono cutireattivi con molto maggior frequenza degli adulti.

Come i due AA. su ricordati abbiamo trovato una percentuale maggiore di casi positivi fra gli uomini (70 su 114 indagati pari al 61.40 %) che non fra le donne (34 su 86 indagate, pari al 39.53 %); il quale diverso comportamento è forse in relazione col maggior numero di asma professionali, evidentemente più diffusi fra gli uomini e più facilmente individuabili. Quando poi si prendano in esame gli asmatici cuti-negativi constatiamo naturalmente l'esistenza del fatto inverso e cioè che su 96 soggetti la maggioranza è data dalle donne (52) il che potrebbe dipendere da due fattori, i quali sarebbero la minor frequenza dell'asma professionale più facilmente diagnosticabile, come abbiam detto, e viceversa il maggior numero in esse di asma legati a cause ambientali di casa che sono i più difficili a diagnosticare eziologicamente.

Relativamente all'età d'inizio dell'asma confermiamo, dall'esame dei 104

casi ad eziologia riconosciuta, la maggior frequenza dell'esordio nei giovani, mentre però non rari furono i casi esorditi dopo i 40 anni di cui anzi abbiamo individuati 12 e fra questi 1 da pollini iniziatosi a 68 anni.

Così PURE per l'ereditarietà confermiamo la grande frequenza di malattie ritenute più o meno spesso in connessione con stati d'ipersensibilità (asma, eczema, urticaria, epilessia) e le alterazioni del ricambio (gotta in specie) e del sistema nervoso (neurastenia, isteria) mentre la tubercolosi non ha particolarmente figurato. E queste osservazioni valgono così per i casi cutireattivi come per quelli ad eziologia indeterminata.

Eczema, urticaria, emicrania — in atto o pregressi — da un lato e le alterazioni del sistema endocrino dall'altro si sono riscontrate assai spesso nei nostri ammalati.

Ci siamo inoltre preoccupati di rilevare la varia frequenza dei diversi tipi clinici di sede dell'attacco, nel tratto respiratorio, e riunendoli nelle quattro classi seguenti: asma, oculorinite, rinite, tosse spastica, abbiamo rilevati questi dati numerici sui 104 casi. 62 casi di tipo unico rappresentati da 47 di asma, 5 di oculorinite, 10 di rinite, mentre a 42 ammontano gli ammalati con intreccio delle varie forme e cioè asma con rinite 20 volte, con oculorinite 20, con tosse spastica 2 e oculorinite e tosse spastica 1.

Sul periodo stagionale d'insorgenza dell'asma vorremmo ricordare (questo dato nella letteratura non sembra chiarito e pertanto vi insistiamo) che si danno casi di asma a tipo periodico ed anche a forma di oculorinite che potrebbero alla sola indagine anamnestica essere diagnosticati come da pollini, mentre invece le prove cutanee li dimostrano dovuti ad altre cause, per esempio, ad alimenti vegetali che maturano o si mangiano il più spesso in determinate stagioni. Esempio tipico ci fu offerto dal caso di rinite da pomodoro fresco di cui all'oss. 80. Così pure non ci sentiamo di interpretare alla stregua di Coke ed altri la natura del cosidetto « Week-end asthma » o asma domenicale per il quale vengono invocati come frequente fattore determinante gli accessi alimentari ed il riposo del giorno festivo che renderebbe più difficile la digestione e più facile la penetrazione in circolo di proteine eterogenee.

Nella nostra casistica abbiamo sì rilevati alcuni casi di asma più o meno esclusivamente domenicale, ma riuscimmo sempre a dimostrare la causa del particolare andamento nell'introduzione, per es., di alimenti abitualmente non comparenti nella dieta dei giorni di lavoro. Citiamo fra gli altri il caso di un industriale (oss. 77) che recandosi alla pesca in moto-scafo ogni domenica consumava a bordo la colazione nella quale figuravano con frequenza le scatole di fegato d'oca ricco di tartufi, ai quali fu riconosciuto ipersensibile. E ancora l'altra osservazione (69) di un piccolo proprietario di cave di marmo a Carrara che la domenica soleva scendere alla Marina non mancando mai di mangiare la zuppa di mitili od altri frutti di mare da noi riconosciuti in lui provocatori dell'asma che egli invece attribuiva all'eccesso immancabile del vino.

Procediamo adesso all'analisi della casistica secondo il tipo della sensibilizzazione cutanea e di cui questa tavola (tav. I) dà i resultati d'insieme:

IPERSENSIBILITÀ

a derivati epidermici			ad alimenti			a pollini			a batteri			a medicamenti			a cuscini di penne di asmatici			a pediculoides ventricosus			ad altre cause		
causa unica	importante	secondaria	causa unica	importante	secondaria	causa unica	importante	secondaria	causa unica	importante	secondaria	causa unica	importante	secondaria	causa unica	importante	secondaria	causa unica	importante	secondaria	causa unica	importante	secondaria
6	7	11	16	5	7	24	11	5	—	—	1	—	4	3	10	10	5	13	2	—	2	4	—
24			28			40			1			7			25			15			6		

Ipersensibilità agli alimenti. — Abbiamo isolati 28 casi cuti-reattivi dei quali 21 dimostrarono un'ipersensibilità agli agenti messi in evidenza, esclusiva (16) o predominante (5) agli effetti del determinismo dell'asma, mentre 7 avevano scarsa importanza asmogena, *al momento dell'esame*. Diciamo al momento dell'esame per le ragioni già addotte.

Più frequente dell'ipersensibilità da causa unica (10 casi) è stata quella da cause multiple (17), come è la regola, con un massimo di 8 alimenti sensibilizzatori in un solo soggetto: il che non è molto comune trattandosi di adulti.

Gli alimenti che han dato reazioni positive furono in ordine decrescente i seguenti: frumento (9), nasello (6), grano turco, gambero (5), ostriche, acciughe, sardine (4), muggine, triglia, porco (3), anguilla, mitili, allodole, segale (2), pollo, piccione, tacchino, vitello, gronco, seppia, latte di vacca, latte di capra, caseina, riso, fagiuoli, tartufi, pomodoro, mandorle, noci, caffè, fragole (1).

Relativamente però alla frequenza dell'asma da grano e grano turco si noti che non si tratta già di casi dovuti all'ingestione di alimenti preparati con quelli ma bensì quasi esclusivamente da inalazione delle farine: la professione della maggioranza degli ammalati (mugnai, panettieri, contadini) e le prove cliniche lo hanno dimostrato chiaramente.

Ipersensibilità ai pollini. — Abbiamo individuati 40 casi cuti-positivi ai pollini rappresentati da 34 nei quali essi costituiscono l'agente esclusivo (24) o importante (11) della sindrome, mentre 5 volte avevano un'azione verosimilmente di scarso valore. Come già altri AA. abbiamo constatato la relativa rarità della sensibilizzazione ad un unico agente (7 volte su 22 di pollinosi pure) mentre esistevano negli altri casi ipersensibilità multiple fino a 11 e 15 pollini.

Valga però anche per questo rilievo la premessa già esposta e che cioè questa unicità di sensibilizzazione è forse molto spesso in relazione con lo scarso numero dei pollini saggiati, scarso sempre in paragone al numero delle piante a proprietà sensibilizzatrici. Se avessimo fatto uso di qualche centinaio di pol-

lini (Scheppegrell) i nostri resultati sarebbero forse non indifferentemente modificati.

In attesa di poter riferire completamente sul numero e specie delle piante prevalentemente asmogene in Italia (specie Toscana), il che ci proponiamo di fare a suo tempo, diremo che le piante da noi riconosciute agenti di pollinosi sono le seguenti: Poa pratensis (23); zea mais (16); ambrosia elatior, trifolium incarnatum, margherita, tilia parvifolia (8); medicago sativa (7); ranunculus, ligustrum japonicum, brassica rapa (6); parietaria off., pesarone (5); thalaspis, prunus amygdalus, rosa (4); cannabis sativa, pesarone (3); medicago lupolina, magnolia (2); lavandula off., phleum pratense, dactylis glomerata, acacia, aesculus hippocastanum, matricaria camomilla (1).

Un posto a parte si deve concedere alla parietaria officinalis o murajola (erba vetriola o muraiola) della famiglia delle orticacee che fiorisce dalla primavera all'autunno ed è causa di forme gravi e prolungate di asma. Il suo polline ha un particolare potere sensibilizzatore dato che figura nei Paz: il più spesso come agente nocivo unico, del che va tenuto conto per la specifica terapia dissensibilizzante e perchè i casi rimarrebbero indiagnosticati da chi non ne possedesse il polline corrispondente.

La poa pratensis è invece la graminacea che figura nella maggioranza delle nostre osservazioni (23 su 40) di regola non isolata (4 casi) ma associata ad altre piante (19 casi).

Ipersensibilità ai derivati epidermici. — Figurano nella nostra casistica 24 casi d'ipersensibilità cutanea ai derivati epidermici, dei quali 13 come causa esclusiva (6) o importante (7) della sindrome asmatica e 11 in associazione — e non in grado prevalente — a sensibilizzazioni di altro tipo.

Predominano i mammiferi con reazioni positive per il pelo e forfora di bue (8); di cavallo (6); di coniglio, di cavia (5); di gatto, pecora, asino (2); di cane, capra, porco, scimmia (1).

In taluni casi eseguimmo le prove cutanee anche con estratti di capelli umani con resultati costantemente negativi. Per il che non ci è dato pertanto di confermare le osservazioni di F. Coke che ebbe alcuni risultati positivi cutanei (non è detto se clinicamente fu constatata la insorgenza dell'asma). Ma a priori non si può escludere la possibilità che questi diano delle cuti-reazioni positive (facciamo però le più ampie riserve sulla possibilità di un vero stato d'ipersensibilizzazione da capelli umani) e in questo senso sarebbero affermative le osservazioni di Storm van Leeuwen che con l'estratto di forfora umana avrebbe ottenute reazioni cutanee positive in tutti i malati di asma anafilattico non solo, ma in tutti gli altri casi di malattie allergiche e beninteso non nei controlli.

Su questa azione della forfora abbiamo in corso delle ricerche.

In 6 casi trovammo reazioni positive alle penne, dei quali 5 per quelle del pollo ed uno per quelle dell'anatra.

Dobbiamo però riconoscere che nessuna di quelle reazioni assunse mai di-

mensioni cospicue e che non di rado si associarono a reazioni — abitualmente più intense — per quelle che chiameremo da « *cuscini di penne di asmatici* ». Questa è un'importante categoria di agenti sensibilizzatori che noi crediamo per i primi aver messo in evidenza.

Ipersensibilità a cuscini di penne. — Non di rado effettivamente ci è stato dato osservare malati il cui asma era in evidente relazione con il riposo su di un cuscino o materassi di piume o con la manipolazione del loro contenuto. Orbene in questi soggetti le prove cutanee misero in evidenza un fatto singolare e cioè *un'assenza* — il più spesso completa — di reazione cutanea per gli estratti delle singole penne della nostra collezione, e invece una *netta positività* per gli estratti ottenuti dalle penne del cuscino o materasso dell'ammalato. E si noti che dette penne non risultarono mai di animali rari ma erano al contrario delle qualità più comuni (pollo, piccione, oca, anatra) e nulla macroscopicamente le differenziava da quelle di uguali animali già in nostro possesso. Furono, ad ogni effetto, istituiti controlli e cioè contemporaneamente e con identica tecnica preparammo estratti dalle penne dei cuscini in esame e da penne della stessa qualità procurate sul mercato; si mantenne invariata la reattività cutanea delle prime in confronto alla minore o nulla positività delle seconde. Fatte inalare le penne dei cuscini incriminati si riproducevano le crisi asmatiche, il che non accadeva per lo più con le altre penne; e d'altra parte i malati, messi sull'avviso, riferivano che il riposare su taluni e non su tutti i cuscini era causa di asma e che infine l'allontanamento dei cuscini dava loro la scomparsa immediata di ogni sofferenza asmatica.

Che cosa dunque vuole significare questo particolare agente asmogeno, il *cuscino di penne dell'asmatico?*

Innanzi tutto sarà bene stabilire che noi non intendiamo affatto negare alle penne, di per sè sole considerate, un possibile potere sensibilizzante, asmogeno. Esso evidentemente esiste e taluni casi — non molti invero — abbiamo noi pure sicuramente constatati (per es: oss: 12 e 30 da penne di pollo) ma è un fatto che questo tipo di sensibilizzazione è assai più raro di quello da cuscini di penne di asmatici.

Poichè questo singolare comportamento rilevammo fin dal principio delle nostre ricerche, da allora preparammo tre estratti rispettivamente da cuscini o materasso di tre asmatici, sicuramente tali per detta causa e con quelli procedemmo alle prove cutanee nella nostra casistica mentre di quelle stesse penne ci servimmo per la provocazione degli accessi asmatici sperimentali. Con i 3 antigeni surricordati (che indicheremo D. M. S.) abbiamo ottenute 25 reazioni positive di cui 10 esponenti di causa unica, 10 di fattore predominante o di prima importanza e 5 di non dimostrata importanza clinica. I tre antigeni non ebbero un comportamento analogo in quanto M. fornì quasi sempre le cuti positive mentre un minor numero erano prodotte con D. e ancor meno con S. Però si noti che si ebbero casi nei quali l'estratto D. dette reazioni positive intense di fronte alla negatività di M. o S.

Ciò tenderebbe a dimostrare una molteplicità di agenti causali.

Ma non volendo per ora addentrarci in una questione importante ma tuttavia secondaria, il fatto preminente, cioè questo singolare potere asmogeno del contenuto di taluni cuscini come si spiega?

E' ovvio che in alcuni ammassi di penne si devono produrre delle alterazioni conferenti loro uno spiccato potere sensibilizzatore.

Due ipotesi a spiegare il fatto ci sembra poter avanzare:

a) trasformazione per fenomeni di putrefazione delle albumine delle penne;

b) sviluppo di forme parassitarie animali o vegetali.

Noi non abbiamo portato a fondo con metodo sperimentale la questione e ci limitiamo pertanto a prospettare le ragioni di indole clinica che militano in favore dell'una o dell'altra ipotesi.

a) Sensibilizzazione per componenti albuminoidei delle penne putrefatti.

Abbiamo rilevato che molti asmatici presentano una spiccata reattività cutanea per le albumine putrefatte. Ecco come il rilievo è stato messo in evidenza. Nella preparazione degli estratti per le prove cutanee ci è successo talora che alcune delle proteine (specie le più facilmente deteriorabili) andassero incontro a processi putrefattivi. Avendo voluto provare anche di questi estratti nelle prove cutanee è risultato un numero considerevole di reazioni leggermente positive — che noi abbiamo chiamate spurie — negli asmatici e non nei controlli. Le carni così dei mammiferi come dei pesci ci hanno offerti gli esempi più comuni, ma anche con i vegetali (spinaci, bietole) abbiamo osservato il fenomeno.

Questo stato di ipersensibilizzazione alle sostanze alimentari in putrefazione non si arresta forse alla sola cute, e in questo senso parlano delle osservazioni cliniche, una delle quali riferiamo come più dimostrativa.

Un commerciante di 50 anni, sofferente di orticaria da fragole, mangia senza disturbi il pesce cotto e servito non appena pescato; ha invece gravi fenomeni anafilattici se mangia la stessa qualità di pesce cucinato e servito dopo del tempo dalla cattura.

b) Il possibile sviluppo di forme parassitarie (animali o vegetali), potrebbe in taluni casi non essere che la determinazione della prima condizione cioè dei fenomeni putrefattivi. Ma l'analogia con alcuni fatti clinici ben stabiliti ci fa ritenere che effettivamente si dia — e forse non raramente — sviluppo di parassiti a proprietà sensibilizzanti. Vedasi, per es., quanto è emerso per l'asma dovuto a parassiti del grano: Pediculoides ventricosus (Ancona); Puccinia graminis (Cadham) e da cereali con parassiti (Aleurobius farinae e Glycyphagus spinipes, studiato da Storm van Leeuwen).

E non si creda di poter obbiettare che difficile sembra lo stabilirsi della sensibilizzazione per un agente così poco diffuso anzi costretto nel piccolo spazio di un cuscino o di un materasso. Si rifletta — e con ciò si respinge l'obbiezione — che proprio su quella causa sensibilizzante il futuro ammalato ha pas-

sato e talvolta per molti anni un terzo delle 24 ore, standovi proprio in diretto contatto col naso, con quella parte cioè dell'organismo che noi consideriamo come la porta principale di penetrazione del maggior numero degli agenti sensibilizzatori.

Concludendo, allo stato delle nostre ricerche, ci è lecito semplicemente affermare che esistono numerosi casi di a. b. dovuti a sensibilizzazione per penne alterate. Dette alterazioni si possono ritenere l'espressione di processi putrefattivi a carico delle sostanze proteiche delle penne o di sviluppo di forme parassitarie animali o vegetali. E' probabile che le cause siano numerose e diverse da caso a caso.

IPERSENSIBILITÀ AL « PEDICULOIDES VENTRICOSUS ». — Di questo singolare tipo di asma il numero maggiore dei casi fu osservato in forma epidemica a Barberino di Mugello e già da noi illustrato in precedente pubblicazione. Giova qui aggiungere che la forma non è eccezionale in quanto da allora altri 4 casi provenienti da località diverse furono da noi accertati e che una nuova prova della specificità dell'agente asmogeno ci è stata offerta dalla guarigione di tutti gli asmatici di Barberino, non appena esaurite le provviste di grano avariato e cessata con quelle l'acariasi.

Ma il maggiore e autorevole appoggio alle nostre vedute troviamo nei lavori recentissimi di Storm van Leeuwen, Bien e Varekamp i quali in Olanda hanno individuati casi di asma da cereali contenenti parassiti (Aleurobius farinae, Glycyphagus spinipes). Il materiale asmogeno — cereali con parassiti — sterilizzato, cutireattivo nell'8 % degli asmatici Olandesi, ha dimostrato, analogamente a quanto si era verificato per il pediculoide un eccezionale potere di sensibilizzazione. Ed infatti così come con il pediculoide tutti gli uomini esposti per un tempo sufficiente alla sua azione divenivano asmatici, gli AA. Olandesi in condizioni analoghe hanno provocate — esperienza finora mai riuscita ad alcuno — manifestazioni chiaramente asmosimili in tutte le cavie e conigli sperimentati.

IPERSENSIBILITÀ A « POLVERE DI POLLAIO ». — All'asma da « penne di cuscini di asmatici » e a quello da parassiti dei cereali si ricollega un altro singolare tipo d'ipersensibilizzazione da noi osservato, da « *polvere di pollaio* ».

Cinque osservazioni illustrano e giustificano la denominazione. Due ne riportiamo come ben dimostrative.

Oss. 86. Pollivendolo di 33 anni. L'inalazione della polvere del suolo del pollaio o di quella contenuta nel fondo dei sacchi del becchime per i polli provoca l'asma. Innocua è invece l'inalazione della polvere della bottega e di quella che si solleva dalle penne dei polli, anche se il P. stesso procede per lungo tempo alla pelatura. Le prove cutanee confermano il rilievo clinico, in quanto rivelano una fortissima reattività per la polvere del pollaio e per quella contenuta nel fondo dei sacchi. I cereali che vi si trovano danno reazioni leggermente positive, mentre indifferentemente si comportano la polvere del magazzino e

le penne dei gallinacei. L'inalazione, eseguita a scopo diagnostico, di una piccola quantità di polvere del pollaio provoca un attacco violentissimo.

Oss. 98. Avvocato egiziano di 27 anni, con larga ereditarietà in senso anafilattico (asma, eczema, urticaria). Reazione cutanea eccezionalmente forte alle punture delle zanzare. Dai 4 anni di età è asmatico con attacchi di tipo classico ad eziologia a lui ignota ovvero preceduti da oculorinite e legati questi ultimi e non gli altri alle emanazioni del cavallo. Le prove cutanee rivelano infatti ipersensibilità al pelo e forfora del cavallo (+ +) al contenuto dei due cuscini M. (+ +) e D. (+ + +) e alla polvere del pollaio (+ + +) del malato di cui l'osservazione precedente. Un'integrazione dell'anamnesi stabilisce che il P. dorme costantemente su cuscini di penne, ma che però l'asma non è necessariamente legato ai cuscini, poichè quando egli si trova lontano dalla sua consueta residenza od anche nella stessa casa ma in una camera con un'esposizione diversa dall'abituale, l'asma non si presenta, anche se dorme su cuscini di piuma. Resulta invece che a pochi metri dalla sua camera sta un grande pollaio e che in quell'unico periodo durante il quale il P. soffrì di asma, pure abitando in un'altra città, si ripetè esattamente la coincidenza della vicinanza con un pollaio. L'inalazione delle penne del cuscino dell'asmatica D. (Oss. 6) provoca dopo 8 ore un fortissimo attacco.

Ecco un intreccio di fatti che merita un tentativo di interpretazione.

Il caso del pollivendolo è evidentemente legato ad un agente parassitario animale o vegetale, che si trova in piccole quantità sui grani del becchime (onde cutireazione leggermente positiva), si raccoglie in massa nel detrito pulverulento che sta al fondo dei sacchi (cutireazione fortemente positiva) e trova infine il più rigoglioso sviluppo sul suolo del pollaio, ricco di avanzi proteici multiformi e di piccoli organismi animali e vegetali (onde le cutireazioni fortemente positive).

L'avvocato egiziano, anche sensibile alla prova clinica e di laboratorio al cavallo, analogamente è sensibile alla polvere del pollaio e un agente asmogeno si trova pure nei cuscini dei nostri asmatici D. e M. Lo stesso fatto si osserva pure per il malato dell'Oss. 100.

Ecco quindi che attraverso questo tratto di unione si mette in chiaro un'affinità — forse assai stretta — fra l'asma da « *cuscini di penne di asmatici* » e l'asma da « *polvere di pollaio* ».

* * *

Poichè siamo in tema di polveri ci si conceda una breve osservazione sull'asma da « *polvere di abitazione* ».

Noi vediamo in questa sindrome un'eziologia *multipla* potendo alcuni casi essere molto vicini nella loro genesi all'asma da cuscini ed altri non essere che l'esponente di agenti locali diversi da malato a malato e di diagnosi difficile per la rarità o limitata distribuzione dell'agente sensibilizzante.

Certo si è che un'analisi accurata e sopratutto continuata a lungo chiarisce non di rado casi molto oscuri.

Valga ad esempio quello della P. Vit. Ida la quale presentò un'asma da emanazioni del cane sicuramente stabilita da prove cliniche multiple, compresa guarigione temporanea, ricadute e guarigione definitiva in rapporto alla coabitazione con cani. Orbene, detta ammalata non aveva l'asma col semplice temporaneo avvicinamento di un cane, ma solo se l'animale viveva — e per un periodo di almeno qualche giorno — nella casa della paziente. Questa lentezza di reattività bronchiale illuminava forse in parte la negatività delle cutireazioni che in quel caso fu completa.

Ipersensibilità a medicamenti. — Abbiamo osservati tre casi di ipersensibilità all'ipecacuana sempre prodottisi attraverso l'uso di medicamenti espettoranti e nei tre casi di scarsa importanza clinica.

Un caso abbiamo pure controllato di asma da farina di seme di lino, asma squisitamente professionale, verificatosi in un mugnaio già asmatico da farina di grano e che da due anni macinava solo il seme di lino per sfuggire la prima causa della malattia (caso di analoga ipersensibilità pubblicò anche Giani).

Merita invece particolare menzione un tipo non eccezionale di sensibilizzazione, fino ad oggi non descritta, e propria di alcuni asmatici tra i più gravi, quella cioè da « *polveri antiasmatiche* ». In base cioè alle indicazioni delle prove cutanee osservammo che mentre il fumo che s'innalza dalla polvere in combustione continua ad esercitare la sua azione favorevole, invece nello stesso tempo i componenti vegetali della polvere usata dal P. (in genere le comuni specialità antiasmatiche del commercio) e sparsi nell'ambiente compiono la loro opera sensibilizzatrice. Essi preparano l'insorgenza di un attacco che non può poi completamente svolgersi per l'azione sedativa del fumo, onde il malato non ha nè può avere la percezione del danno che la polvere gli reca, sì che si stabilisce un circolo vizioso che tende a rendere sempre più frequenti gli attacchi.

Di questa sindrome quattro esempi abbiamo osservati (Oss. 15, 38, 64, 77) tutti in grandi asmatici e ciascuno per una polvere diversa, fatto questo dovuto alle particolari abitudini dei pazienti. Non di meno una volta prodottasi la sensibilizzazione, questa per lo più si era estesa ad altre polveri antiasmatiche il che appare ovvio quando si consideri che gran parte di codesti medicamenti hanno una composizione per molti elementi simile.

Nei nostri casi gli agenti sensibilizzanti furono le foglie dello stramonio, belladonna e lobelia.

Ipersensibilità a sostanze di vario tipo. — Si possono riunire sotto questa denominazione le non eccezionali forme di ipersensibilità che non sono classificabili fra le categorie precedenti. Vi potrebbero entrare gli asma da ciprie, ursolo, ecc. Noi abbiamo due osservazioni, una di asma da polvere di tabacco e l'altra da crine vegetale.

Ipersensibilità a batteri. — Nessun caso abbiamo messo in evidenza da ritenersi di natura dimostratamente bacterica, cioè dovuto ad intermittente assorbimento di proteine bacteriche al livello di focolai morbosi.

Abbiamo avute, è vero, alcune rarissime prove cutanee leggermente positive, ma si trattò sempre di pazienti ad eziologia multipla e nei quali il fattore batterico non aveva clinicamente che importanza minima.

Dobbiamo francamente confessare che dissentiamo dalla maggioranza degli AA. Americani in particolar modo, che non solo riconoscono una certa percentuale di asmatici come di origine provatamente batterica ma vorrebbero assegnare a questa categoria e ritenere di probabile origine batterica gran parte dei casi d'asma cosidetti «insensibili» e cioè rimasti senza dimostrata eziologia.

Dissentiamo per le seguenti ragioni:

— perchè coi nostri estratti batterici le prove cutanee positive furono quanto mai eccezionali;

— perchè il fatto che talora si osserva di provocare attacco asmatico colle prime dosi di vaccino batterico corrispondente (ceppi di laboratorio o isolati dall'escreato) non ha carattere obbligatorio di specificità, lo stesso talvolta avvenendo per esempio con iniezioni di tubercolina;

— perchè infine crediamo debbano diversamente interpretarsi i due altri argomenti che possono essere invocati e cioè:

1° Che molto spesso l'asma esplode poco dopo un'affezione acuta delle vie respiratorie o con lo stabilirsi o il peggiorare di una malattia del naso;

2° Che rispettivamente e la vaccinoterapia per le malattie respiratorie e le operazioni sul naso sono molto frequentemente seguite da resultati concreti.

Riteniamo che qualsiasi condizione morbosa del naso e delle vie respiratorie irritando il tratto corrispondente abbia duplice effetto e cioè ne aumenti la permeabilità rendendo così più facile la sensibilizzazione e ne accresca la reattività, d'onde la frequenza con cui (sempre in terreno ipersensibilizzato s'intende) si ha contemporanea comparsa di fatti asmatici o il loro peggioramento. E pensiamo inversamente che alla normalizzazione delle parti consegua minore permeabilità e minore reattività, sia essa normalizzazione ottenuta per il naso con interventi operatori e per le vie respiratorie con vaccinoterapia che è mezzo nelle forme bronchiali in genere e croniche in specie, indubbiamente efficace.

In tali casi dunque ciò che guarisce la lesione guarisce o almeno giova all'asma non direttamente, ma con meccanismo indiretto; ed esse forme migliorano *qualunque ne sia la natura e la sostanza asmogena* in quanto migliorano le loro corrispondenti vie di assorbimento e la loro locale reattività.

La diagnosi di asma anafilattico (1).

Come abbiamo veduto lo studio minuto, con il sussidio del laboratorio, permette in più della metà degli asmatici l'affermazione generica di asma ana-

(1) In questo lavoro abbiamo parlato indifferentemente di stato anafilattico e di stato d'ipersensibilità. Questo abbiamo fatto solo perchè le conoscenze odierne su tale questione non ci sembrano stabilire per il momento una netta differenziazione.

filattico, non solo, ma documenta anche il riconoscimento delle cause asmogene. Quando però non si voglia ricorrere alle prove cutanee è possibile stabilire la diagnosi generica ed eziologica di asma anafilattico? Certo vi sono forme nelle quali l'affermazione pur dai soli dati clinici emerge patente. Indichiamo i casi conclamati di coriza o di asma da pollini, o altri nei quali l'asma è susseguito gradualmente a le manifestazioni oculo-nasali di mano in mano che anche la mucosa bronchiale si andava sensibilizzando; malati nei quali concomitano altre manifestazioni di ipersensibilità; pazienti che hanno afferrato preciso il nesso diretto fra causa ed effetto — asma da animali, da alimenti, medicamenti, ecc. — o quello indiretto di tempo e luogo per cui l'asma esplode solo in determinate epoche e località. Tutti questi sono altrettanti esempi nei quali la presunzione anafilattica è tale da permetterne l'affermazione. E si aggiunga anche che criteri indiretti ma pure importanti sono l'ereditarietà o la coesistenza di malattie ritenute del tipo anafilattico, la precedenza di piccoli equivalenti (riniti fugaci, crisi di starnuto o tosse spastica) l'eosinofilia, ecc.

Allora le prove cutanee non sono che il crisma per così dire ufficiale di stato di ipersensibilità e sopratutto di identificazione di sostanza. Ma molti malati non consentono orientamenti e l'asmatico va allora analizzato con metodo e per dottrinale principio prendendo in suo confronto posizione ben diversa da quanto anche non molto tempo fa si praticava. Noi stessi che della natura anafilattica dell'asma fummo in Italia i primi e sopratutto i più pertinaci assertori, alle prime ricerche di fronte ad un asmatico bronchiale ci ponevamo il problema di ricercare se o meno per avventura si trattasse di uno di quei casi — allora ritenuti rari — di asma da ipersensibilità. Oggi invece il medico di fronte ad un asmatico essenziale *deve* cercare senz'altro se o meno si tratti di una delle tanto comuni forme anafilattiche, tanto più che mentre la percentuale loro va gradualmente crescendo, la terapia si differenzia profondamente ed ha ben altra efficacia.

La realtà pratica è che esiste una grande categoria di ammalati che vanno dall'asma fisso e cronicizzato fino all'asma il più episodico e saltuario, nella quale solo i reperti delle cuti danno a sorpresa la dimostrazione di stato di ipersensibilità e permettono allora, diremo, di rimontare la corrente a ritroso verso le così chiarificate sorgenti anamnestiche ed eziologiche.

Dissentiamo quindi completamente da Pagnez sia, perchè nel fatto di possibili molteplici sensibilità egli vede «una grande difficoltà per il riconoscimento delle cause di un'asma mediante le cuti» laddove noi all'opposto in casi di pluri-sensibilità consideriamo le cuti come l'*unico* mezzo possibile di riconoscimento e identificazione, sia in quanto egli ritiene che le cuti debbano essere impiegate come mezzo di verificazione per precisare un diagnostico che dovrebbe emergere da un interrogatorio serrato e da una minuta analisi delle condizioni di ambiente. Onde per Pagnez la cute non verrebbe che a completare l'inchiesta ed a conferire al diagnostico un elemento di certezza, mentre la nostra ormai larga esperienza in argomento ci permette di affermare che così

procedendo la grande maggioranza degli asmatici sfuggirebbe spesso alla diagnosi generica e quasi sempre a quella specifica.

Ma dal momento che l'indirizzo terapeutico trae i più grandi vantaggi dalla precisione della diagnosi, fra tutti quei casi nei quali non è stato possibile riconoscere l'agente specifico (e sono quasi il 50 %) è almeno possibile stabilire non già attraverso induzioni cliniche, ma con mezzo sicuro, la diagnosi generica di natura anafilattica? Ecco il problema alla cui risoluzione noi ed altri hanno rivolto l'attenzione.

Recentemente Storm van Leeuwen ha annunziato di averlo risolto affermativamente mediante prove cutanee con estratto di forfora umana. Tralasciando per il momento di esporre i dati di controllo in nostro possesso, troppo scarsi per un giudizio definitivo, diremo invece che noi pure già da tempo avevamo iniziate ricerche mediante prove cutanee con sostanze che potessero avere un'affinità con molte proteine specie alimentari. Pertanto ci siamo valsi del peptone, del cloridrato d'istamina e di undici amino-acidi. I risultati molto contraddittori non permettono alcuna conclusione favorevole. Un'azione assai spesso elettiva ma non costante, pure in casi di asma sicuramente anafilattico e cutireattivo, dimostrò l'istamina in grado assai maggiore delle altre sostanze impiegate nelle ricerche.

In conclusione se lo studio puramente clinico del malato talora permette la diagnosi generica e specifica di ipersensibilità, in genere è il reperto delle cuti che permette la identificazione esatta.

Allo stato delle nostre conoscenze non possediamo un criterio clinico od un ausilio di laboratorio che illuminino esclusivamente e sicuramente sulla natura generica, anafilattica o meno della sindrome asmatica.

Come dunque considerare gli asmatici cuti-negativi o « insensibili » o non identificati che dir si voglia? Riteniamo che almeno un numero considerevole di questi ultimi sieno esponente di stati di ipersensibilità: a ciò ci conducono l'identità assoluta della sindrome clinica (fattori ereditari e costituzionali compresi) e l'esperienza quotidiana che ci ha appreso che quanto più le indagini si allargano e completano tanto più frequente è la documentazione della casistica anafilattica.

Asma e costituzione.

Ma per la diagnosi non basta l'affermazione e specificazione di asma anafilattico, occorre altresì specificare perchè e su quale base organica l'asma si è costituito. Onde si affaccia il più poderoso problema generale del perchè taluni organismi e non altri di fronte a cause ambientali comuni cadono in stato di ipersensibilità: il quesito del terreno organico su cui l'asma si impianta, della diatesi, della costituzione.

Noi non vogliamo qui dilungarci sulla diatesi colloidoclasica di Widal, sul ricorrere frequente del terreno neuro-artritico e della eredità asmatica e anafi-

lattica (che nella nostra casistica resulta considerevole), nè sui rapporti asma-sistema endocrino, asma-diatesi essudativa di Czerny, asma-stato timo-linfatico di Paltauf o infine asma-vagotonia: tutti questi fattori (già da uno di noi trattati — Frugoni) sono stati recentemente e con felicissima sintesi illustrati da Castellino, all'opera geniale del quale rimandiamo il lettore — (Castellino. « Le grandi sindrome cliniche » — Idelson Ed. Napoli 1923). Ci si conceda solo esporre alcune considerazioni sul modo d'interpretare l'ufficio della costituzione nell'asma.

Esso entra — a nostro avviso — in gioco in due momenti ben distinti, che riguardano: I. la *produzione dello stato d'ipersensibilità;* II. il *conferimento del tipo clinico, individuale alla sindrome.*

I. Produzione dello stato di ipersensibilità. — Si potrebbe dire che l'azione dei fattori costituzionali è richiesta in proporzione inversa a quella del potere sensibilizzante degli agenti asmogeni; cioè quanto più debole è il potere di sensibilizzazione della sostanza asmogena (e più breve il tempo di sua applicazione) tanto maggiore deve essere la parte della costituzione per la produzione dello stato d'ipersensibilità, mentre invece quanto più elevata è l'attività sensibilizzatrice dell'agente asmogeno (e più lungo il tempo di sua applicazione) tanto meno importante diviene l'intervento dei fattori costituzionali e in rari casi forse anche nullo.

Infatti è ormai stabilito che vi sono alcune sostanze capaci di sensibilizzare qualsiasi individuo sottoposto *per un tempo sufficientemente lungo* alla loro azione (pediculoides ventricosus fra gli altri — vedi ricerche di Ancona) e che inoltre altre ve ne sono che posseggono l'attività sensibilizzatrice ad un grado — se pur minore delle precedenti — sempre più che considerevole in confronto delle innumeri altre che ad esse coesistono: onde taluni asma da causa unica, fra i quali per essere stati da noi dimostrati ricorderemo quelli, p. e., da parietaria off., da cuscini di asmatici, da polvere di pollaio e quelli dai cosidetti « miasmi » di Storm van Leeuwen.

Se di più veniamo a considerare il fattore professionale nell'asma, come semplicemente quello che mantiene il contatto prolungato fra l'individuo e l'agente sensibilizzatore, la sua importanza appare addirittura enorme e larghissima per il che non è bisogno di esempi e specificazioni.

Tutto ciò in altri termini, potrebbe significare che se tutti gli individui fossero messi nelle condizioni di ambiente atte a favorire il contatto con *un solo ma attivo* agente sensibilizzatore e per un tempo sufficiente si dovrebbe avere un numero forse considerevolissimo d'ipersensibilizzati (non obbligatoriamente asmatici). Insensibili rimarrebbero solo coloro che avessero — congenita od acquisita — una particolare resistenza o difesa a questo attacco degli agenti esterni sensibilizzatori, cioè in ultima analisi una costituzione antiallergica, antiasmatica, per così dire.

E dunque forse verosimile che taluni individui non contraggono l'asma

(od altra sindrome da ipersensibilità) non tanto perchè non predisposti ma unicamente perchè non sottoposti all'azione sufficientemente prolungata di una qualche sostanza ad alto potere sensibilizzante.

E questa ipotesi trae la più chiara conferma da quanto avviene nelle piccole zone d'asma messe in evidenza dallo Storm van Leeuwen in Olanda, ove la densità di distribuzione di agenti asmogeni ad alto potere sensibilizzante (sconosciuti nella loro individualità e da lui indicati genericamente come «miasmi» nel senso di Claude Bernard e cioè particelle animali o vegetali sospese nell'atmosfera) determina l'insorgenza di casi d'asma in una percentuale enorme (1 % della popolazione) numero che è invece grandemente inferiore solo a pochi Km. di distanza, al di fuori cioè di dette zone.

Così considerato, a noi pare che in non pochi casi l'asma anafilattico possa avere un andamento eziologico e patogenetico che in qualche modo sia paragonabile a quello di talune malattie infettive.

L'esempio della tubercolosi, forse varrà meglio a chiarire il nostro pensiero. A questa malattia per il suo sviluppo nell'uomo occorre indispensabilmente la presenza del bacillo nell'ambiente (nel caso dell'asma anafilattico l'antigene), ma essa da sola non è capace di determinare la malattia a meno che non si verifichino le due condizioni seguenti, isolate o in vario grado intrecciate: o predisposizione del Paz. (corrispondentemente a quanto avviene per l'asma), o grande carica infettiva per introduzione di bacilli in maniera intensiva e prolungata, e — per quanto non sia dimostrato — forse più virulenti (e per l'asma maggior potere sensibilizzante dell'antigene e suo prolungato contatto).

II. Conferimento del tipo clinico, individuale alla sindrome asmatica. — Su questo punto, e particolarmente sulla maggiore o minore gravità della malattia, il predominio dei fattori costituzionale ci sembra evidente.

Già in precedenti lavori abbiamo illustrato questo concetto e pertanto riteniamo superfluo di insistervi nuovamente.

Ma se a questo punto veniamo a domandarci in che cosa proprio consistano, in ultima analisi, al di là cioè della diatesi generica, questi fattori predisponenti nell'asma il campo è aperto solo alle ipotesi.

La maggioranza degli AA. propende per una particolare permeabilità delle mucose.

Così la coesistenza di alterazioni dell'intestino e del fegato, che alterino rispettivamente l'assorbimento dell'uno e la funzione proteopessica dell'altro, determinerebbe la sensibilizzazione ad albumine eterogenee alimentari — specie nei bambini — riconducendo il costituirsi della ipersensibilità al quadro della intossicazione proteica.

Ma quanto è ammesso avvenire per la mucosa intestinale pensiamo possa benissimo accadere — anzi sicuramente e frequentemente accada — anche per *le mucose nasale e bronchiale*. Esse pure cioè sarebbero rese a periodi vari di tempo e per le tanto frequenti malattie intercorrenti abnormemente permeabili

a tutto ciò che nell'atmosfera è sospeso di origine sia vegetale che animale. Da qui a nostro avviso, la sensibilizzazione generale dell'organismo tramite le vie respiratorie e la *maggior ipereattività distrettuale* del naso e dei bronchi, cioè la preparazione di quello che sarà l'asma anafilattico, asma forse a preferenza di una qualche altra sindrome da ipersensibilità. Da qui l'innegabile importanza che a tale preparazione generica e determinazione asmatica hanno gli stati morbosi del naso e delle vie respiratorie, congeniti, pregressi o in atto.

*
* *

Prima di giungere alle conclusioni di questo lavoro ci sia permesso esporre alcune considerazioni sul meccanismo dell'attacco asmatico.

Indipendentemente da tutte le teorie fino ad oggi in campo e particolarmente dall'affermata crisi d'ipervagotonia con broncospasmo sul valore delle quali non vogliamo per il momento entrare ma che crediamo dovranno essere soggette a revisione, teniamo a mettere in evidenza, poichè ci sembra che fino ad ora ciò non sia stato chiaramente fatto, la non trascurabile importanza dello stato di reazione delle mucose respiratorie durante l'attacco. Per queste mucose premettiamo che lo studio della casistica ci ha sempre più convinti che la sensibilizzazione degli asmatici deve avvenire in grandissima prevalenza per la via naso-bronchiale anche per quelle sostanze che sono abitualmente in diverso modo introdotte (alimenti, ecc.) particelle delle quali continuamente si spandono nell'atmosfera (d'onde l'odore, ecc.).

Se ci facciamo per un momento a considerare la corizza da polline possiamo fare i seguenti rilievi:

1) che se vivaci sono le specifiche cutireazioni, ben maggiore è la reattività specifica e corrispondente della mucosa nasale;

2) che non solo (come è naturale) vi è rapporto cronologico fra comparsa del polline e malattia, ma anche (come fu dimostrato) proporzionalità fra entità della forma e densità del polline nell'atmosfera;

3) che essa densità risulta alle prove ben notevole se si considera che gli autori americani han calcolato che durante la fioritura esistono in zone d'asma fin anche due milioni di grani di polline per mc. d'aria e se si pensa che l'ambrosia elatior che è la pianta asmogena per eccellenza in America produce per pianta quattro miliardi di grani di polline al giorno;

4) che caratteristiche del ponfo orticario sono la flussione brusca, i disturbi vaso motori, la eosinofilia.

Tutto questo considerato ci domandiamo se non sia naturale il pensiero e l'ammissione che la coriza da fieno altro non sia che un succedersi di altrettante mucoso-naso-reazioni di fronte ai pollini dell'atmosfera con formazione nel naso di una specie di ponfo di orticaria in modo perfettamente analogo alle cutireazioni che sperimentalmente otteniamo (l'ammissione che la corizza da fieno sia dovuta ad un'orticaria delle fosse nasali è del resto così poco nuova

che già Guenau De Mussy nel 1888 l'ammette, ma nessuno aveva saputo mai come interpretarla).

L'insorgenza improvvisa della forma, le variazioni continue in rapporto con la varia densità dei pollini nell'atmosfera, i fatti di irritazione locale (sternuti, ecc.) e di flussione (idrorrea, ecc.) la spiccata eosinofilia, ecc. in una parola tutte le caratteristiche essenziali della forma verrebbero con questo modo di vedere chiaramente e sopratutto semplicemente spiegate.

Se poi la sensibilizzazione si estende e diffonde alle vie bronchiali, la mucosa bronchiale acquista a sua volta iperreattività elettiva e si passa dalla coriza all'asma da fieno vero e proprio. In tal caso anche la mucosa bronchiale di fronte ai pollini atmosferici analogamente reagirebbe col formarsi di una vasta mucoso-bronco-reazione e l'attacco d'asma esploderebbe.

Ecco dunque l'antica intuizione clinica del Trousseau dell'orticaria dei bronchi integralmente rimessa in onore, ma consacrata nella sua realtà dalla diretta costatazione in attacco di ponfi sui bronchi che le recenti indagini broncoscopiche han potuto fare.

Ma quanto può avvenire nell'asma da pollini è possibile e anzi probabile si verifichi anche in altre forme di asma bronchiale e non solo in quelle di origine atmosferica, poichè l'attacco asmatico già di per sè è dimostrazione della particolare elettività di reazione che fra tutto l'organismo ipersensibilizzato, il sistema bronchiale possiede. Iperreattività alla quale appunto dobbiamo se stimoli eterogenei anche senza venire a diretto contatto con la mucosa bronchiale, né provocano tuttavia la reazione *immediata o a distanza di tempo,* alla stessa stregua per cui possiamo determinare una crisi nasale di coriza da pollini o un attacco d'asma iniettando sotto la cute la sostanza corrispondente.

È solo col concepire questa speciale reattività della mucosa bronchiale che noi comprenderemo facilmente la frequenza degli stati di ipersensibilità e d'asma da emanazioni animali e vegetali: il concetto di una vasta mucoso-bronco-reazione (vera orticaria bronchiale) può facilitare la comprensione del meccanismo intimo dell'attacco. La stenosi bronchiale diffusa da turgore ponfoide acuto della mucosa è infatti più che sufficiente per spiegare di per sè il tipo speciale del disturbo asmatico e conseguenze inerenti (forma espiratoria, fatti ascoltatori, enfisema) senza necessità di ricorrere al broncospasmo.

Così inteso il meccanismo dell'attacco, ne verrebbero altresì lumeggiate alcune caratteristiche: l'accessionalità, l'inizio brusco, la dipendenza dalle cause ambientali, la precedenza non rara di manifestazioni oculo-nasali a quelle bronchiali, le due fasi classiche dell'attacco (secca la prima e con tipico escreato la seconda).

Così forse si potrebbe intuire il perchè gli attacchi non si prolunghino indefinitamente quand'anche persista lo stimolo asmogeno.

Prendiamo ancora l'esempio dell'asma da pollini. A spiegare il perchè gli attacchi si presentino per lo più una sol volta al giorno, malgrado il paziente sia esposto all'inalazione dei pollini dei quali è satura l'aria durante tutte le

ventiquattro ore, si ammetteva, generalmente, che l'*organismo* si scaricasse anafilatticamente dopo un determinato periodo di attacco. Questo modo di vedere non ci sembra più oggi strettamente esatto, in quanto la persistenza della positività delle cutireazioni anche subito dopo la crisi depone in senso contrario alla perdita temporanea dello stato d'ipersensibilità generale. Ciò che invece è verosimile si scarichi anafilatticamente non è già tutto l'organismo ma *soltanto la mucosa naso-bronchiale* la quale analogamente a quanto è stato dimostrato avvenire per la cute (che saggiata da ripetute cutireazioni esaurisce la reattività *locale* per qualche tempo: Mackenzie e Baldwin) perderebbe la possibilità di reagire con orticaria allo stimolo pur continuato dei pollini.

Nondimeno, è bene dirlo, anche con questa ipotesi, non tutte le particolarità del decorso clinico verrebbero chiarite: non ci nascondiamo, ad e., che rimane ancora del tutto oscuro il problema del perchè gli attacchi non seguano costantemente poco dopo il contatto con l'antigene ma si presentino invece non raramente a distanze di tempo più o meno considerevole.

Qui certo non si possono avanzare spiegazioni positive: forse, ma solo in via di ipotesi, si potrebbe pensare ad una lentissima o scarsa reattività locale che taluni segni clinici indiretti tendono a fare intravedere.

Si che pensiamo che la questione debba essere affrontata ex novo e senza preconcetti, pronti a lasciare o a modificare le opinioni classiche se queste non risultassero esatte.

Senza contare infine che riducendo la concezione della crisi asmatica ad una mucoso-bronco-reazione viene anche finalmente e semplicemente ben compresa l'utilità immediata e il meccanismo di azione della adrenalina-pituitrina (sia per iniezione che per insufflazione diretta endo bronchiale), mentre fino ad ora il meccanismo intimo di azione non era mai stato in realtà soddisfacentemente spiegato.

Terapia.

Ci proponiamo di riferire per esteso in altra pubblicazione su questo argomento che merita, per la sua importanza, una trattazione particolareggiata. Qui intendiamo dare solo uno schema della cura che condotta sulla guida delle moderne indagini registra i più brillanti successi.

a) Quando, identificata la sostanza o le sostanze asmogene, queste si possono totalmente eliminare ed evitare (nel che si deve pretendere dall'ammalato la più rigorosa osservanza alle nostre disposizioni) la guarigione o meglio la scomparsa dell'asma segue automatica, immediata e completa (e ciò specie per l'asma da alimenti, da emanazioni, da cuscini, da medicamenti, ecc.).

b) Quando invece la causa non è eliminabile, se si tratta di asma da pollini, le iniezioni endovenose di preparati di calcio e la vaccinazione preventiva e corrispondente o con quello dei vari vaccini del commercio che per composizione più al singolo caso appare adatto, o con vaccino specifico da noi stessi allestito, completate dalle note azioni locali pure dissensibilizzanti, bastano nella gran maggioranza dei casi a liberare i malati dai loro disturbi.

c) Per le altre forme di asma da cause identificate ma non eliminabili, le iniezioni endovenose di preparati di calcio e la dissensibilizzazione per iniezioni con estratto specifico della sostanza asmogena saranno sempre la base della cura che risulterà nella gran maggioranza dei casi di grande utilità.

d) E infine nelle forme di asma non identificato la terapia calcica e i vari procedimenti antianafilattici (peptone, antoemoterapia, ecc.) e l'uso di vaccini e autogeni pan-bacterici del catarro naso-bronchiale o eterologhi polimicrobici, a lungo impiegati, sogliono dare risultati concreti.

Tutto ciò solo nelle linee generali poichè il trattamento varia da caso a caso e noi disponiamo di altre risorse quali la dissensibilizzazione per cutireazioni in serie, la tubercolinoterapia, la opoterapia opportunamente impiegata, la cura diretta degli errori di costituzione e delle affezioni naso-bronchiali, ecc. sì che non ci si può ridurre ad uno schema, ma ci adatteremo di volta in volta al singolo caso. Certo è che può affermarsi che sulla guida delle moderne indagini e delle nuove dottrine in tema di asma bronchiale, in altissima percentuale oggi gli asmatici possono esser liberati dai loro disturbi o grandemente avvantaggiati.

CONCLUSIONI.

In ogni caso di asma bronchiale si deve cercare di stabilire la diagnosi generica di natura e quella eziologica diretta: ciò è fondamentale per la terapia.

Alla diagnosi generica di natura anafilattica si giunge con discreta frequenza anche con il semplice studio clinico dei casi, mentre con questo solo è molto più raro poter giungere a quella dell'agente sensibilizzatore. Per la risoluzione integrale del problema diagnostico è quindi indispensabile ricorrere alle prove cutanee con il più gran numero possibile di estratti.

Di queste va data la preferenza alla cutireazione perchè più pratica, esente da inconvenienti, e sufficientemente sensibile, mentre all'intradermo, riserbiamo l'ufficio di primo controllo.

I resultati positivi delle indagini cutanee servono come guida e non come prova patognomonica: l'accertamento definitivo spetta alla prova sperimentale (scatenamento dell'attacco mediante la sostanza indicata dalle prove cutanee) o al decorso clinico (guarigione o miglioramento con l'allontanamento della causa riconosciuta asmogena).

Con questo indirizzo su 200 casi indagati 104 cioè il 52 % risultarono di natura anafilattica e nettamente individuati nelle loro cause asmogene. Di questi 71 resultarono ipersensibili ad agenti di un solo gruppo (ai derivati epidermici 6, alimenti 16, pollini 24, cuscini di asmatici 10, pediculoides ventricosus 13, cause varie 2) mentre i rimanenti 33 lo erano contemporaneamente a sostanze appartenenti a gruppi diversi. Fra i 71 ipersensibili ad agenti di un sol gruppo 34 lo erano per agenti multipli e 37 per causa unica; questi ultimi così repartiti: derivati epidermici 2, alimenti 2, pollini 7, cuscini di asmatici 10, pediculoides ventricosus 13, medicamenti 1, cause diverse 2).

Dei casi « insensibili », cuti-negativi, il numero assoluto e relativo è andato e andrà progressivamente diminuendo quanto più si allarghi il campo delle prove cutanee.

Nella nostra casistica sono emersi agenti asmogeni nuovi e di notevole interesse; fra questi:

a) i cuscini di penne di taluni asmatici;

b) la polvere di pollaio. Essi costituiscono una categoria diversa dall'asma da penne, con il quale sono a torto confusi ed hanno grande importanza per il loro particolarmente elevato potere asmogeno;

c) le polveri antiasmatiche, il che ha portato a meglio chiarire alcuni casi di asma quasi abituale.

Nelle nostre ricerche è mancata la dimostrazione dell'esistenza di un vero asma batterico.

Nel meccanismo dell'attacco asmatico va messa in evidenza la tumefazione delle mucose delle vie respiratorie — constatata di tipo urticarioide — a nostro avviso probabilmente corrispondente a multiple mucoso-bronco-reazioni, da considerarsi analoghe alle cutireazioni.

Confermiamo l'importanza e la concorrenza — già sempre da noi sostenuta — dei fattori predisponenti (costituzionali, congeniti od acquisiti) nel determinismo generico della sensibilizzazione e nel conferimento particolare dell'impronta clinica. Ma riteniamo che la produzione dello stato di ipersensibilità asmatica sia anche direttamente subordinata al grado di potere sensibilizzante e al tempo di azione dell'antigene, sì che in casi di suo particolarmente intenso potere sensibilizzante esso risulta asmogeno anche indipendentemente dalla costituzione del soggetto.

L'asma bronchiale anafilattico può essere definito come « una sindrome da ipersensibilità generale, con ipereattività respiratoria di fronte a sostanze eterogenee agenti in terreno costituzionalmente disposto, sindrome caratterizzata da particolari modificazioni cito-umorali e da reazioni accessionali e livello di un punto qualunque delle vie respiratorie, dal naso ai bronchi ».

BIBLIOGRAFIA.

Ancona. Policlinico, Sez. Med., febbraio 1923; Gaz. Osped. e Clin., 22 ottobre 1922.
Bastai. R. Accad. di Torino, 21 marzo 1924 (rif. « Clin. Terapeut. », 1924, pag. 305).
Cadham. Journ. of Am. Med. Assoc., 1923.
Castellino. *Le grandi sindromi cliniche*. Idelson, ed., Napoli, 1923.
Coxe. *Asthma* — Wright. Ed. Bristol, 1923.
Frugoni. Relaz. XXVI Congr. med. int. Roma 1920; riass. Riv. Osped. 1921, e in extenso, Tip. Devoti, Salò; Policlinico, Sez. Med., 1922. *Asma bronciale anafilattico*. Da « Anafilassi ». Ed. Istit. Sierot. Milanese, 1923.
Giani. Giorn. Clin. Med., 1923, fasc. I; Soc. Cultura medica Novarese, 7 aprile 1924.
Pagnez. Presse méd., 21 luglio 1923.
Re. Minerva Medica, dicembre 1923.
Scheppegrell. New York med. Journ., 20 giugno 1923.
Stanganelli. *L'asma bronchiale nei moderni concetti*. E. L. Pozzi, Roma, 1924.
Storm Van Leeuwen. Int. Clinics., vol. II e III, serie 33.
Id., Varekamp e Bien. Klin. Woch., 1924, n. 13; Zeitsch. f. Immunit. u. exp. Therap., 1924, pag. 552.

Numero	GENERALITÀ	Età	Professione	Tipo della sindrome				Ipersensibilità a								Intensità delle cutireazioni	Sostanze cuti-reattive
				Asma	Oculo rinite	Rinite	Tosse spastica	derivati epidermici	alimenti	pollini	batteri	medicamenti	cuscini di asmatici	pediculoides ventricosus	agenti varii		
1	Bet. Ivo	27	colono	+	+			3	2						2	+ + + +	Pelo, latte, siero bue e capra. Pelo cavallo.
2	Par. Fortunato . .	44	carrettiere	+				1		1						+ + + +	Estr. polivalente fieno. Pelo cavallo.
3	Vec. Caterina . . .	40	att. casa	+						2						+	Estr. polivalente fieno. Ambrosia elatior.
4	Gam. Luciano . .	12	studente	+				1					1			+ +	Pen. pollo. Cuscini. (D. S.).
5	Laz. Virgilio	41	ortolano	+									1			+ + +	Cuscini (M. D. S.).
6	Duc. Tina	33	domestica	+					1				1			+ + + +	Cuscini (M. D. S.). Grano turco.
7	San. Ettore	35	caffettiere	+				1	1				1			+ + +	Grano turco. Cuscini (M. D.). P. pollo.
8	Sar. Enrico	12	studente	+									1			+ + +	Cuscini (M. D. S.).
9	Maz. Olga	33	att. casa	+		+							1			+ + +	Cuscini (M. D. S.).
10	D. C. Agatina	15	benestante	+				4		2						+ + + +	P. cavallo, asino, cavia, coniglio. Pol. grano, ambrosia.
11	Fra. Vittorio	37	impiegato	+				1					1			+ + +	Cuscini (M. D. S.). P. pollo.
12	Bel. Ottaviano . . .	31	folatore	+				1	1							+ +	P. pollo. Caseina.
13	Gel. Nicodemo . . .	35	merciaio	+				7	2						2	+ + + +	P. coniglio, cavia, cavallo, pecora, bue, asino, pollo. Siero coniglio, cavia. Grano turco, grano.
14	Sus. Dino	27	impiegato	+		+		2					1			+ + + +	P. cavia, pollo. Cuscino (D.).
15	Mor. Livia	23	cucitrice	+					5			1				+ + +	Acciughe, sardine, allodole, gambero, nasello. Polv. antiasmatica Exibard.
16	Cav. Lina	27	colona	+					2							+ + +	Acciughe, sardine.
17	Bar. Maria	32	att. casa	+					8							+ + +	Seppia, gambero, nasello, gronco, acciughe, sardine, ostriche, mitili.
18	Bar. Ubaldo	27	mugnaio	+		+								1		+ + + +	Pediculoides ventricosus.
19	Bar. Raffaello . . .	57	»	+	+									1		+ +	» »
20	Bar. Maria	60	»	+		+								1		+ + + +	» »
21	Bar. Annunziata .	24	att. casa	+		+								1		+ +	» »
22	Bar. Emma	22	mugnaia	+		+								1		+ +	» »

Numero	GENERALITÀ	Età	Professione	Tipo della sindrome: Asma	Oculo rinite	Rinite	Tosse spastica	Ipersensibilità a: derivati epidermici	alimenti	pollini	batteri	medicamenti	cuscini di asmatici	pediculoides ventricosus	agenti varii	Intensità delle cutireazioni	Sostanze cuti-reattive
23	Bar. Gino	15	mugnaio	+		+								1		+ + + +	Pediculoides ventricosus.
24	Ross. Papìa	21	»	+		+								1		+	» »
25	Bon. Lorenzo	56	colono	+										1		+ +	» »
26	Toc. Augusto	27	mugnaio	+										1		+ +	» »
27	Aiaz. Alfredo	27	»	+	+									1		+	» »
28	Rom. Luigi	47	»	+										1		+	» »
29	Lev. Nino	28	avvocato	+					4							+ +	Acciughe, sardine, allodole, porco.
30	Bard. Maria	30	a.	+				2								+	P. gatto, pollo.
31	Bon. Raffaello . . .	35	commerciante	+				1								+ + + +	P. cane.
32	Pan. Agostino . . .	40	panettiere	+					2							+ + +	Frumento, grano turco.
33	Dic. J. A.	42	ingegnere	+				3	1				1			+ +	P. pollo, anatra, faraona. Cuscino (M.). C. porco.
34	Cap. David	20	studente	+				1					1		1	+ +	P. coniglio. Cuscini (D. M.). Siero cavallo.
35	Mar. Fernando . .	31	esattore	+					5							+ + + +	Muggine, triglia, nasello, anguilla, ostriche.
36	Mol. Pompeo		letterato	+					1				1			+ + +	Cuscini (D. M.). C. porco.
37	Bian. Luigi	27	chimico	+				1	5				1			+ + +	Muggine, triglia, nasello, anguilla, gambero. P. anatra. Cuscini (M. D.).
38	Camp. Albertina . .	39	att. casa	+	+				8	4	1	2				+ + + +	Grano, mais, segale, riso, fagioli, noci, mandorle, caffè. — Rosa, ligustrum, medicago sativa, ambrosia. — staphiloc. citreus. — 4 polv. antiasmatiche: lobelia, stramonio.
39	Bal. Gino	11	colono	+	+					11						+ + + +	Trifolium, brassica, ranunculus, thalaspis, ambrosia, ligustrum, acacia, tilium, zea mais, cannabis sativa, aesculus ippocastanum.
40	In. Emilio	44	verniciatore	+									1			+ + +	Cuscini (M. D. S.).
41	Duj. Edmond . . .	49	tessitore	+	+					3						+ +	Zea mais, trifolium, tilium.
42	Mint. R. S.	55	benestante	+				1		1						+ +	P. gatto. Rosa.
43	Carn. Settimio . . .	42	cuoco	+				2								+ +	P. Cavallo, bue.

Numero	GENERALITÀ	Età	Professione	Tipo della sindrome: Asma	Oculo rinite	Rinite	Tosse spastica	Ipersensibilità a: derivati epidermici	alimenti	pollini	batteri	medicamenti	cuscini di asmatici	pediculoides ventricosus	agenti vari	Intensità delle cutireazioni	Sostanze cuti-reattive
44	Benv. Antonio . . .	45	colono	+					7							+ + + +	Nasello, triglia, anguilla, muggine, pollo, piccione, tacchino.
45	Cer. Fanny	23	insegnante	+		+							1			+ + +	Cuscini (M. D. S.).
46	Ger. Alessandro . .	22	agronomo	+		+		2		4						+ +	Trifolium, tilium, euphorbia, pesarone. — P. cavallo, bue.
47	Win. Ermingarda .	33	benestante	+		+		3		4						+ +	Margherita, camomilla, poa, zea mais. — P. coniglio, pecora, cavia.
48	Str. Uberto	23	»			+		1		7						+ + + +	Poa, ligustro, pesarone, zea mais, brassica, euphorbia, thalaspis. — P. bue.
49	Mas. Annunziata .	60	mugnaia	+	+					2			1			+ + +	Pediculoides ventricosus. Poll. zea mais, trifolium.
50	Tol. Pia	14	studente	+	+			3							1	+ + + +	P. cavia, coniglio, asino. Siero coniglio.
51	Per. Giuseppe . . .	43	sacerdote	+		+				1						+ + + +	Parietaria off.
52	Luch. Alberto . . .	25	studente		+					1						+ + + +	Poa pratensis.
53	Morg. Alfredo . . .	23	colono	+						2						+ + +	Poa, zea mais.
54	Nuz. Italo	27	ufficiale			+				2						+ + +	Poa, zea mais.
55	Fac. Celide	40	att. casa	+						2					1	+ + +	Zea mais, trifolium. — Crine vegetale.
56	Buc. Delfo	29	benestante	+				1					1			+ + +	P. pollo. Cuscini (D. M.).
57	Sal. Pietro	35	»	+		+	+			15						+ + + +	P?a, brassica, euphorbia, pesarone, ligustrum, camabis sativa, rosa, ambrosia, zea mais, trifolium, medicago sativa, ranunculus, tilium, thalaspis, margherita.
58	Sal. Averardo . . .	27	»			+			3	4					1	+ + + +	Segale, frumento, zea mais. — Pol. poa, ranunculus, margherita, brassica. Polv. tabacco.
59	Petr. Silvio	60	sacerdote	+						5						+ + + +	Poa, pesarone, ligustrum, magnolia, zea, mais.
60	Fro. Giuseppina . .	28	att. casa	+	+			1		7						+ + + +	Poa, mandorlo, medicago sativa, zea mais, rosa, margherita, cannabis sativa. — P. bue.
61	Cav. Vittoria	24	ricamatrice	+	+		+					1				+ + + +	Ipecacuana (emetina).
62	Bin. Alfredo	42	assicuratore			+				5						+ + +	Poa, zea mais, medicago lupolina, medicago sativa, brassica.
63	Vin. Pietro	58	impiegato	+					1							+ + +	Grano.

Numero	GENERALITÀ	Età	Professione	Tipo della sindrome				Ipersensibilità a								Intensità delle cutireazioni	Sostanze cuti-reattive
				Asma	Oculo rinite	Rinite	Tosse spastica	derivati epidermici	alimenti	pollini	batteri	medicamenti	cuscini di asmatici	pediculoides ventricosus	agenti varii		
61	Marc. Maria	25	sarta	+						11		3				+ + +	Magnolio, ranuncolo, medicago lupolina, medicago sativa, brassica, lavandula off. trifolium, pesarone, margherita, ambrosia, zea mais. — Varie polv. antiasmatiche: stramonio, belladonna, lobelia.
65	Bur. Guido	38	mugnaio	+	+				1			1				+ + + +	Grano, seme di lino.
66	Mero. Serafino . . .	19	studente	+									1			+ +	Cuscino (M.).
67	Giun. Antonio . . .	16	»	+									1			+	Cuscino (M.).
68	Fros. Aquilina . . .	42	att. casa	+	+			2	1	1						+ + + +	P. bue, porco. Grano. Poa.
69	San. Evaristo	33	prop. cave	+					2							+ + +	Ostriche, mitili.
70	Pasq. Gilda	39	possidente	+										1		+ + + +	Pediculoides ventricosus.
71	Col. Umberto	43	ingegnere	+									1	1		+ + + +	Pediculoides ventricosus. Cuscino (M.).
72	Mas. Alfredo	65	medico	+	+					1						+ + + +	Parietaria off.
73	Ros. Lydia	48	possidente		+					1						+ + + +	Poa pratensis.
74	Asc. Maria Luisa .	25	»			+				2						+ + +	Poa, phleum pratense.
75	Cint. Guglielmo . .	21	»		+					6						+ + +	Margherita, poa, ranuncolo, medicago sativa, zea mais, mandorlo.
76	Cat. Albina	32	»			+				1						+	Parietaria off.
77	Raf. Giov. Franc.	55	industriale	+					3			2	1			+ +	Tartufi, gambero. grano. — Polv. antiasmat. Grimaud: belladonna, ipecacuana. Cuscino (M. D.).
78	Toz. Ettore	61	possidente	+	+					1						+ + + +	Parietaria off.
79	Orv. Anna Lia . . .	20	»			+				4						+ + + +	Parietaria off, ambrosia, ranunculus, medicago sativa.
80	Cel. Teresa	31	domestica			+			1							+	Pomodoro.
81	Stad. Maria	40	att. casa	+				1	1							+ +	Grano. P. bue.
82	Cris. Giulio	33	disegnatore	+	+		+			2						+ + +	Poa, mandorlo.
83	Bott. Epifanio . . .	18	studente	+		+							1			+	Cuscini (M. D. S.).

Numero	GENERALITÀ	Età	Professione	Tipo della sindrome				Ipersensibilità a								Intensità delle cutireazioni	Sostanze cuti-reattive
				Asma	Oculo rinite	Rinite	Tosse spastica	derivati epidermici	alimenti	pollini	batteri	medicamenti	cuscini di asmatici	pediculoides ventricosus	agenti varii		
84	Cec. Maddalena . .	42	colona	+	+			1								+ + + +	P. bue.
85	Str. Urbano	42	mugnaio	+		+		1						1		+ + + +	Pediculoides ventricosus; grano.
86	Cio. Nello	33	pollivendolo	+		+									1	+ + + +	Polv. pollaio.
87	Cap. Zulima	51	benestante	+								1				+	Ipecacuana.
88	Tor. Alfredo	23	»	+									1			+ + +	Cuscini (D. M. S.).
89	Giu. C.	26	chimico		+					3						+ + +	Poa, margherita, ambrosia.
90	Panc. Luigi	34	pasticcere	+		+				1			1			+ + +	Cuscini (D. S.). Pol. tiglio.
91	But. Ottone	36	commerciante	+	+					1						+ + + +	Poa pratensis.
92	Ted. Dino	33	avvocato		+					3						+ + +	Poa, mandorlo, tiglio.
93	Laur. Fosco	46	ingegnere	+	+				2	2						+ + +	Fragola, grano. Pol. poa, dactylis glomerata.
94	Guid. Ester	37	sarta	+		+		3							1	+ + + +	P. coniglio, cavia, scimmia. Siero coniglio.
95	Morg. Alfredo . . .	23	colono	+		+				2						+ + +	Poa, grano turco.
96	Sga. Luigi	24	agricoltore	+					2							+ + +	Frumento, grano turco.
97	Cam. Riccardo . . .	29	mugnaio	+										1		+ + +	Pediculoides ventricosus.
98	Mah. Said	27	avvocato	+	+			1						1	1	+ + +	Polv. pollaio. Cuscini (D. M.). P. cavallo.
99	Fas. Com.	34	possidente	+		+				4						+ + +	Ligustrum, poa, trifolium, margherita.
100	Ped. Federico . . .	60	avvocato	+	+								1		1	+ + + +	Cuscini (M. D. S.). Polv. pollaio.
101	Rom. Romano . . .	18													1	+ + +	Polv. pollaio.
102	Brill. Corinna . . .	47	att. casa	+									1				Cuscini (D. M. S.).
103	Darc. Margherita .	47	possidente		+				1	2					1		Poa, tiglio. Gamberi. Polv. pollaio.
104	Kl. Giov. Batt. . .	55	insegnante		+					2							Poa, tiglio.

II.

Istituto di Patologia generale della R. Università di Napoli
diretto dal prof. P. Rondoni

Contributo alla conoscenza dei rapporti tireo-surrenali

per il dott. P. G. Dal Collo, assistente.

Lo studio di alcuni fenomeni clinici, nonchè interessanti indagini sperimentali e biologiche hanno messo in evidenza la grande importanza che rivestono i rapporti fra tiroide e surreni.

Noi sappiamo fra l'altro come sotto la influenza dei nervi laringei superiori ed in parte anche di quelli inferiori, la tiroide dia un prodotto di secrezione interna che aumenta sia la eccitabilità del nervo depressore, sia la efficienza dell'adrenalina sulla pressione sanguigna. E che realmente tale aumento sia conseguenza della secrezione interna tiroidea e non già di circostanze accessorie, concomitanti alla stimolazione dei nervi suddetti, è dimostrato dal verificarsi di detto aumento anche in seguito ad iniezione intravenosa di estratti tiroidei, mentre viene per contro a mancare dopo ablazione della tiroide (Asher e Flak).

Una chiara conferma degli intimi rapporti che intercedono fra funzionalità tiroidea e surrenale, è data pure da quanto accade a proposito del noto fenomeno della glicosuria (costantemente accompagnata da iperglicemia), provocabile mercè iniezione di adrenalina. È noto infatti, per i risultati ottenuti da Eppinger, Falta e Rudinger, e successivamente da Grey e De Santelle, Pick e Pineles, che la glicosuria adrenalinica non si determina quando vengano previamente asportate le tiroidi, mentre la somministrazione degli estratti di tiroide facilita il manifestarsi di tale glicosuria (Falta); solo Underhill e Hilditzch affermano di essere riesciti a provocare glicosuria adrenalinica in cani tireoprivi. Ed è risaputo pure che anche la glicosuria ottenuta mediante puntura del quarto ventricolo non si determina dopo asportazione delle tiroidi (Falta, Eppinger e Rudinger, ecc.).

È noto inoltre che mentre nell'uomo normale è necessaria la dose di 1 1/2-2 mg. di adrenalina perchè si determini glicosuria, in individui presentanti uno stato di ipertiroidismo basta una dose di mg. a produrre la glicosuria stessa.

Questo fatto del resto è confermato anche da quanto accade durante lo stato gravidico. Come dimostrano le ricerche di diversi autori (Cristofoletti, Reichenstein, Jaeger, Ballerini, ecc.), nella donna gravida la glicosuria adrenalinica si determina più facilmente che fuori stato di gestazione e con

dosi anche inferiori a quelle necessarie per un organismo non gravido. Ed è frequente inoltre in periodo di gravidanza la glicosuria spontanea (Rossa, Bar, Broock, Faibairn, Neumann, Ehret, Bsurowsky, ecc.), come riesce più facile anche la glicosuria alimentare (Hobauer, Ialemi, Bartels, Reinckenstein, Itotper, ecc.) consecutiva a somministrazione di idrati di carbonio.

Questi fenomeni si suole da alcuni (Reichenstein, Jaeger) attribuire precisamente alle modificazioni indotte dalla gravidanza sulla tiroide, la quale si troverebbe in istato di iperfunzione, mentre secondo ricerche più recenti (Ballerini, Clemente), si tende a ritenere che la glicosuria spontanea ed alimentare, nonchè la maggiore frequenza e facilità della glicosuria adrenalinica in gestazione — glicosurie che non si accompagnano mai ad iperglicemia — riconoscano una loro origine nella maggiore permeabilità del rene durante lo stato gravidico.

Tra queste osservazioni è degno di essere rilevato il fatto che mentre in gravidanza, come già dissi, la glicosuria, sia spontanea che sperimentale, non comporta mai un elevamento della reazione glicemica, questa invece si mostra di intensità superiore alla norma in quei casi in cui lo stato di gestazione è accompagnato da notevole ipertrofia tiroidea (Gruenthal, Porges, Novak, e Strisower).

I diversi fatti più sopra ricordati dimostrano adunque che una intima correlazione funzionale esiste fra tiroide e surrene, poichè ad una perturbata attività tiroidea risponde tosto un'alterata funzionalità surrenale. In tale senso sono molto dimostrativi alcuni risultati sperimentali, secondo i quali mentre con l'ablazione delle tiroidi non si può rinvenire la presenza di adrenalina nel sangue (Bruchner), in questo invece è possibile riscontrare tale sostanza allorchè si sottopongano gli animali a trattamento con succo tiroideo (Kraus e Friedenthal).

Inoltre fu dimostrato che la somministrazione alimentare di estratti tiroidei induce glicosuria nel cane (Forges), risultato confermato poi nell'uomo da diversi ricercatori (Ewald, May, v. Noorden, Strauss, Goldsmidt, Bettmann, Mawin, Hoffmann, ecc.) e fra essi anche da Hirsch, che assicura come tale glicosuria sia anche accompagnata da iperglicemia.

Il meccanismo intimo per cui si istituiscono questi fenomeni è sempre assicurato dalla parte che vi prende il sistema nervoso: così la mancanza o la iperproduzione di ormoni tiroidei, diminuendo ed accrescendo rispettivamente l'eccitabilità delle fibre del simpatico, le quali governano la secrezione dell'adrenalina, possono spiegare l'assenza di detta sostanza nel sangue di animali stiroidati, o la sua presenza nel sangue di quelli trattati con estratti tiroidei, come può spiegare anche la mancanza della glicosuria da puntura dopo asportazione delle tiroidi.

Tanti altri dati sperimentali confermano la esistenza dei suddetti rapporti di sinergismo tirosurrenale; per non dilungarci troppo, basti qui ricordare come, giusta i risultati ottenuti da Kraus e Friedenthal, una miscela di estratti surrenali e di tiroide produca i noti effetti peculiari a codeste due sostanze,

ma di intensità e di durata molto superiore a quelli prodotti, separatamente, da una dose quantitativamente identica di estratti surrenali e tiroidei. Parimenti accade se si praticano iniezioni di adrenalina in animali previamente trattati per via orale con estratti di tiroide durante un lungo periodo di tempo.

Inoltre, facendo agire sull'occhio enucleato di rana una miscela di estratti tiroidei e di estratti surrenali, si ha un'azione midriatica sulla pupilla molto più intensa di quella provocata dalla istessa quantità di adrenalina contenuta nella detta miscela. E poichè gli estratti tiroidei sono per se stessi e da soli indifferenti per l'occhio di rana, questa maggiore azione esplicata dalla miscela anzidetta si deve spiegare con l'accresciuta attività degli estratti surrenali sotto l'influenza di quelli tiroidei.

E noto infine come il sangue prelevato dalla vena cava di animali trattati con estratti di tiroide esplichi sulla pupilla un'azione midriatica più intensa che di norma, azione che non si verifica per contro allorchè si esperimenti con sangue proveniente dalla cava di animali stiroidati.

Ricordo anche come Renon e Delille abbiano constatato, sperimentando sopra conigli, che dosi deboli di estratti surrenali, incapaci di solito di effetti letali, possono portare a morte molto rapida subito dopo la prima iniezione, allorchè agli estratti surrenali si associno eguali quantità di estratti tiroidei; e come Abelous, Souliè e Toujan siano riusciti ad arricchire notevolmente in adrenalina la sostanza midollare del surrene dopo averla lasciata qualche tempo in contatto con liquido, previamente bollito, risultante dall'autodigestione della tiroide.

Tutti questi risultati sperimentali di indiscutibile valore comprovano indubbiamente la correlazione funzionale endocrina tiro-surrenale, benchè in questi ultimi tempi qualche autore (Gley), che tende a dare maggiore importanza di quanto non si sia fatto finora alla secrezione interna, lipoidea e colesterinica, della corteccia surrenale, ritenga di dover considerare l'adrenalina non già quale prodotto normale di secrezione interna del surrene, ma semplicemente come sostanza escretoria che non prenderebbe parte fisiologicamente allo svolgersi delle varie funzioni endocrine. Per quanto interessanti, ed anzi appunto a causa della loro importanza, tali nuovi concetti non possono certo venire per ora decisamente accettati: soltanto solide argomentazioni potrebbero indurci a modificare il ricco patrimonio di acquisizioni già posseduto in argomento.

I risultati delle suddette svariate indagini sperimentali vengono bene confermati dalla osservazione clinica, essendo noto, per le ricerche di Kraus e Friedenthal, che in individui affetti da morbo di Basedow, ossia in istato di ipertiroidismo (nel sangue di questi infermi Asher avrebbe ritrovato il secreto della ghiandola tiroide) è possibile accertare la presenza di adrenalina nel sangue per effetto della ipersecrezione surrenale e della consecutiva insufficienza pancreatica, nonchè frequente glicosuria spontanea e reazione alla glicosuria adrenalinica maggiore che in soggetti normali. Va qui notato però che la questione della presenza o meno dell'adrenalina nel sangue o, piuttosto, la

questione della sua dimostrabilità, è molto complicata: si è accertato infatti che nel siero (O' Connor) ed anche nel plasma trovansi sostanze vasocostrittrici diverse dalla adrenalina, e che possono simularla o mascherarla.

Al contrario di quanto sopra, negli stati di ipotiroidismo (mixedema spontaneo od operativo, cretinismo sporadico, ecc.) non si ha facilmente glicosuria nè adrenalinica nè alimentare, come provano le esperienze condotte in proposito da Hirschl, Knopfelmacher, Herz, Falta, ecc., mentre per contro dopo trattamento con estratti tiroidei, anche nei suddetti casi di ipofunzionalità della tiroide la reazione glicosurica adrenalinica od alimentare si stabilisce come di norma.

I risultati delle indagini sperimentali e cliniche più sopra riportati (molti altri si potrebbero ancora a tale proposito ricordare), dimostrano adunque in modo indiscutibile la esistenza di rapporti fra tiroidi e capsule surrenali, rapporti non ancora ben precisati, ma non improbabili, per quanto concerne la parte corticale dei surreni, e invece più chiaramente manifesti per ciò che riguarda la parte midollare, e così riassumibili: l'adrenalina eccita lo scaricarsi in circolo del secreto tiroideo (Osohin, Cannon e Cattekl, Levy), mentre per contro la secrezione tiroidea eccita lo scaricarsi dell'adrenalina e sensibilizza inoltre le terminazioni simpatiche su cui agisce la stessa, favorendo in tale modo gli effetti da tale sostanza prodotti. Detta secrezione, secondo quanto affermano alcuni (Ott e Scott, Hoskins, Herring), ecciterebbe non solo lo scarico, ma anche la produzione dell'adrenalina, ciò che viene negato da Gley, Carlson, Pick e Pineles, pei quali la ablazione delle tiroidi lascia indisturbata la formazione di adrenalina nei surreni. Da notarsi che dopo tiroidectomia le capsule appariscono ipertrofiche, mentre l'attività dell'adrenalina rimane inibita. Pende, a tale proposito, pensa ad una incapacità da parte dei surreni di scaricare in circolo i loro secreti o ad una loro inattività a causa del mancato concorso degli ormoni tiroidei: le due ghiandole adunque si aiuterebbero vicendevolmente, l'una agendo da attivatrice rispetto ai prodotti dell'altra.

Tale sinergismo funzionale è confermato anche dalla comune azione stimolante che l'ormone tiroideo e quello surrenale hanno sul ricambio basale, e inoltre da altri fatti diversi. Fra i più importanti ricorderò l'analogia del fenomeno di eccitazione prodotta sul simpatico cervico-cardiaco dalla iniezione endovenosa di adrenalina, nonchè dal secreto tiroideo; l'analogia (da taluno rilevata ma da prendersi con riserva) della sindrome consecutiva all'ablazione surrenale e tiroidea (cachessia, anoressia, aumentata tolleranza dei carboidrati, anemia, astenia, ipotermia, sonnolenza, ecc.); l'analogia infine dell'azione esercitata dal sistema nesorvo sopra i processi di elaborazione ed accumulo dell'adrenalina nel surrene e della secrezione tiroidea nella tiroide, nonchè sul processo di mobilizzazione e scarico in circolo delle due sostanze suddette.

I risultati messi in evidenza dalla indagine clinica e da quella sperimentale trovano conferma — non però costante — nei reperti ottenuti mediante la ricerca istologica.

È noto come Gaifami ammetta un sinergismo funzionale fra tiroidi e surreni in base ad osservazioni che gli permisero di stabilire come tanto in gravidanza quanto negli stati infettivi i suddetti due organi reagiscano con una attività funzionale, che, pur di aspetto e di intensità diversa per ciascuno di essi, dimostra però delle analogie rilevanti. Egli infatti vorrebbe considerare — ma è ben difficile seguirlo su questo punto — il grasso della corteccia surrenale quale prodotto finale della elaborazione che le cellule di detto organo compiono a carico di sostanze tossiche o altrimenti dannose destinate ad essere distrutte e rese inattive, ritenendolo così come funzionalmente omologo alla colloide tiroidea.

Sono poi molto interessanti i reperti riscontrati da vari autori nei surreni o nelle tiroidi, rispettivamente sotto la influenza della iper od ipofunzionalità tiroidea e surrenale, riprodotta sperimentalmente mediante l'uso di estratti di tali organi, o in seguito alla loro ablazione.

E mentre Ghedini, Marinesco e Parhon in cani sottoposti ad opoterapia tiroidea provarono che la sostanza corticale del surrene non differisce in modo apprezzabile da quella propria ai cani normali, con successive ricerche invece Goldstein e Parhon in cani trattati nel modo suddetto poterono constatare che nei diversi strati della corteccia, specie nella glomerulare e nella fascicolata gli elementi cellulari presentano un aumento del contenuto lipoidale.

Per contro Alquier, in cani sottoposti ad ablazione completa delle tiroidi, osservò nelle capsule surrenali la mancanza di veri spongiociti, i quali invece diventarono più appariscenti negli animali sottoposti a tiroidectomia parziale.

Nel surrene di cani tireoprivi Marinesco e Parhon trovarono diminuzione del grasso molto manifesta, mentre Babes e Jonescu non riuscirono a rilevare assenza o diminuzione di tale sostanza. Con ricerche consecutive Marinesco e Parhon confermarono che realmente in seguito ad ablazione dell'apparato tiroparatiroideo il grasso dei surreni subisce notevole diminuzione, però probabilmente imputabile, secondo loro, piuttosto alla mancata funzione paratiroidea.

Per contro, passando ora alla influenza della modificata funzionalità surrenale sopra la tiroide, ricorderò come Ghedini in cagne trattate con estratti surrenali di cavie abbia potuto notare aumento di consistenza a carico dell'organo anzidetto, nonchè notevole dilatazione degli otricoli tutti pieni di secreto colloide, caratteri che a suo dire depongono per una iperfunzionalità tiroidea.

In conigli trattati con parecchie iniezioni di adrenalina, Parhon e Goldstein rinvennero nella tiroide un grande numero di follicoli dilatati e pieni di colloide, e poterono inoltre stabilire che processi di ipersecrezione tiroidea si determinano anche in animali sopravvissuti brevemente dopo trattamento con adrenalina o con innesti di surreni.

Rénon e Delille invece in conigli pervenuti a morte dopo iniezione di estratto surrenale, constatarono nelle tiroidi congestione notevole, nonchè diminuzione della sostanza colloide.

Hallion ed Alquier poi in conigli sottoposti a lungo trattamento con in-

gestione di polvere totale di capsule surrenali, poterono rilevare nette modificazioni a carico della tiroide, corrispondenti ad una riduzione funzionale da parte della stessa. I lobi tiroidei si mostrano infatti diminuiti di volume e così pure i singoli alveoli che appaiono scarsamente forniti di sostanza colloide, la quale si presenta inoltre di colorazione ineguale. Le pareti alveolari si mostrano spesso irregolarmente retratte e come pieghettate, mentre l'epitelio che le riveste si compone quasi unicamente di cellule chiare; molto rare sono le cellule di Langendorff, le quali rivelano scarso contenuto in colloide e qualche fine granulazione fucsinofila. Il nucleo infine, oscuro e talvolta vescicoloso, presenta piccole masse centrali e regolari, senza figure cariocinetiche.

Gli effetti poi dell'ablazione dei surreni sopra la tiroide ci furono già dimostrati dalle ricerche di Brown-Sequard, il quale in animali sottoposti a tale intervento ammetteva una ipertrofia compensatrice da parte della tiroide, risultato questo confermato da Boinet, ma non ammesso invece da Biedl, che in animali decapsulati non ebbe a rilevare spiccate alterazioni della ghiandola tiroide.

Anche Pende dopo scapsulamento non ha trovato a carico della tiroide modificazioni essenziali, d'accordo in ciò coi reperti di Bittorf.

In ratti scapsulati Valenzi constatò nella tiroide mancanza di colloide in molti follicoli e scarsezza di tale sostanza in gran numero di essi, dilatazione dei vasi sanguigni a volte anche cospicua, nonchè abbondante desquamazione degli epiteli; inoltre in molte cellule epiteliali potè notare raccolta di gocce pallide simili a colloide in via di preparazione, nonchè trasformazione picnotica dei nuclei.

Nei topi sopravvissuti poi a lungo dopo l'operazione (53-137 giorni), tale autore rinvenne il parenchima della tiroide di aspetto normale: da notarsi soltanto cospicue emorragie endoalveolari e gli esiti loro in forma di pigmentazione. Nella tiroide di ratti scapsulati si svolgerebbe adunque, a suo dire, un processo per il quale la funzione specifica di questa ghiandola dovrebbe risultare diminuita e probabilmente anche qualitativamente alterata.

In conclusione anche i reperti istologici fanno presumere in generale l'esistenza di un rapporto funzionale fra i due organi, ma dalle ricerche finora note non è sempre risultata la stessa direzione di rapporti: esse lasciano il problema meno chiaro di quanto dai dati sperimentali biologici potrebbe desumersi. È per questo che io ho voluto riprendere in esame la questione, proprio dal punto di vista istologico.

***

Con ricerche sperimentali su cani, io mi sono infatti occupato dei rapporti intercorrenti fra tiroide e surrene, studiando le modificazioni che può presentare la tiroide sotto l'influenza della iperfunzionalità e mancata funzionalità surrenale riprodotte sperimentalmente, e parimenti le modificazioni che può presentare il surrene sotto l'influenza della iperfunzionalità e mancata funzionalità tiroidea.

Gli estratti tiroidei, di preparazione commerciale (Tiroidasi Serono), vennero iniettati agli animali in esperimento (6 cani) quotidianamente per un periodo di tre mesi, iniziando con dosi di 1 cc. e gradatamente aumentando sino a raggiungere nelle ultime due settimane di trattamento la dose di 10 cc., tale quantità iniettata però a giorni alterni. Ad altro gruppo di cani (in numero di 6) iniettai invece estratti surrenali, sempre con le medesime modalità, e alle stesse dosi adoperate nel trattamento precedentemente descritto. E mentre gli animali trattati con estratti di surrene non presentarono mai nè reazione locale, nè risentimento generale, in quelli trattati con estratti tiroidei si ebbe invece dimagramento notevole; nessuno però pervenne mai a morte spontanea, ma tutti furono uccisi per dissanguamento, per cui i reperti ottenuti non poterono venire in alcun modo alterati da eventuali modificazioni post-mortali facili a verificarsi negli organi in istudio.

Ad altri due gruppi di animali (costituito ciascuno da 6 cani), vennero asportati, rispettivamente, surreni o tiroide; l'ablazione dei surreni fu sempre compiuta in due tempi (il secondo intervento a due settimane di distanza dal primo) per far risentire all'animale il trauma operatorio quanto meno possibile e assicurargli così un certo periodo di sopravvivenza, necessario all'istituirsi di modificazioni istologiche eventuali: uno stato di ipofunzionalità surrenale deve verificarsi del resto, a mio avviso, già nel periodo intercedente fra il primo ed il secondo intervento operativo, dato che la funzione vicariante dell'organo ancora lasciato in sito non può certo sopperire subito completamente alla mancanza dell'organo asportato.

Dopo ablazione completa dei surreni, gli animali sopravvissero qualche giorno soltanto, e precisamente da 3 a 5 giorni (i cani, come è noto, non resistono a lungo a tale intervento), mentre quelli stiroidati durarono da due settimane ad un mese; vennero tutti uccisi per dissanguamento poco prima che pervenissero a morte spontanea, e ciò per la nota ragione più sopra accennata. Inutile dire che gli animali così operati presentarono la sindrome abituale che si ha in seguito ad ablazione del surrene o, rispettivamente, della tiroide.

Altri animali infine vennero tenuti in osservazione come controlli nelle stesse condizioni di quelli usati per gli esperimenti or ora descritti, con particolare riguardo al genere di alimentazione, ben sapendo come la tiroide specialmente, più di ogni altro organo, reagisca con pronte modificazioni all'azione di numerosissimi fattori, alimentari compresi.

Per l'osservazione istologica delle tiroidi mi giovai delle tecniche più varie, e specialmente di quelle atte a mettere in evidenza lo stato di attività secretoria endocellulare. Così, oltre ad usare i metodi comuni (fissazione in formolo e sublimato acetico, colorazione rispettivamente con ematossilina-eosina e Van Gieson) mi sono servito in particolar modo della fissazione in liquido di Régaud e consecutiva colorazione col metodo di Galeotti (i granuli di secrezione, colorati in rosso dalla fucsina, spiccano sopra lo sfondo verde e giallo dato dal verde di metile e dall'acido picrico), nonchè della colorazione col metodo di Kuhl che mette così bene in evidenza le formazioni mitocondriali. Per tale metodo la fissazione si fa pure in liquido di Régaud (bicromato potassico

al 3 %, parti 8, formalina parti 2); in quanto alla colorazione, si versano sul vetrino alcune gocce di soluz. satura di fucsina acida in acqua di anilina, e si mette quindi il vetrino alla fiamma (od alla stufa) per circa 5 minuti, lo si lascia raffreddare, si lava in acqua corrente, e si passa successivamente in acqua distillata. Lo si tiene poi in soluz. di tionina al 1/2 % per 5 minuti, si sciacqua in acqua distillata, lo si passa in una soluz. alcoolica di aurantìa al 1/2 % (alcool a 70°) per un minuto, si lava in acqua distillata, si decolora in alcool a 95° e rapidamente si disidrata.

Altri preparati allestii poi con il metodo di Pianese (fissazione in miscela di cloroplatinato sodico, acido osmico, od acido formico; e consecutiva colorazione con miscela di verde malachite, orange G., fucsina acida, ecc.); con tale tecnica i granuli secretori colorati in verde spiccano nettamente sopra il fondo giallo del preparato. Infine per la dimostrazione della secrezione lipoidea mi sono servito del noto metodo di Ciaccio.

In quanto poi alla osservazione istologica delle surrenali, mi sono interessato di studiare prevalentemente le eventuali modificazioni presentate da tali organi nella loro secrezione interna; così riguardo alla secrezione lipoidea della corticale, mi sono servito del metodo di Ciaccio; riguardo invece alla secrezione adrenalinica della midollare ho usato i diversi metodi più raccomandati che sono attualmente a tal fine in nostro possesso, e ciò per ciascuno dei surreni esaminati.

Fissavo così per due giorni nel noto liquido di Wiesel (bicromato potassico al 5 % parti 10, formalina al 10 % parti 20, acqua distillata parti 20), passando quindi in bicromato potassico al 5 % per 7 giorni; poscia lavaggio prolungato e consecutivo procedimento come di norma.

Dopo tale trattamento, le sezioni, sparaffinate, mostravano le cellule cromaffini colorate in bruno; ma una colorazione doppia successiva dava reperti molto più evidenti, per cui non ho mancato mai di praticare anche la colorazione differenziale con bleu di toluidina e saffranina (le sezioni si mantengono per 20 minuti in soluzione acquosa di bleu di toluidina al 20 %; lavaggio con acqua di fonte per 10 minuti, seconda colorazione in soluzione acquosa di saffranina all'1 % per 20 minuti, differenziazione in alcool assoluto finchè non riappare la tinta azzurra, xilolo, inclusione comune). Con tale metodo, nelle cellule cromaffini, colorate in azzurro e ben differenziabili da quelle della corticale, spiccano distintamente i granuli di adrenalina di colorito giallastro bruno.

Altro metodo da me adoperato, sempre per la dimostrazione istologica di tale sostanza, è quello (consigliato per primo da Ciaccio) che si basa sulla proprietà da parte dell'adrenalina di reagire all'argento ammoniacale, e che consiste nel procedimento seguente: fissazione per 12 ore in alcool ammoniacale (alcool a 75° parti 100, soluzione ammoniacale al 25 % parti 1); passaggio per tre giorni in nitrato d'argento ammoniacale con ammoniaca in eccesso (soluzione di nitrato d'argento all'1 %, aggiunta di ammoniaca fino a dissoluzione del precipitato, e inoltre — dopo filtrazione — di qualche altra goccia ancora finchè non si risenta bene odore di ammoniaca); lavaggio per 24 ore

in ammoniaca all'1 % ; lavaggio in acqua distillata; passaggio nella serie degli alcool, inclusione come di consueto.

Sempre per ciascun pezzo da esaminare adoperai ancora altre variazioni di trattamento; ad esempio, fissazione diretta in nitrato di argento, senza preventivo passaggio in alcool ammoniacale; ma poichè la tecnica di fissazione suddetta è comune con quella usata per la ricerca dei corpi purinici, per differenziare questi dall'adrenalina, passavo in acqua acidulata altro pezzo del medesimo surrene già fissato precedentemente in alcool ammoniacale, così da ottenere lo scioglimento dell'adrenalina stessa.

Io quindi per un medesimo surrene venivo ad avere pezzi allestiti con tre modalità differenti di un unico metodo, e precisamente con fissazione in alcool ammoniacale e successivamente in nitrato di argento, con fissazione diretta in nitrato d'argento (con tali due procedimenti si mettono ugualmente in evidenza adrenalina e corpi purinici ad un tempo), e infine con fissazione in alcool ammoniacale, lavaggio in acqua acidulata e passaggio successivo in nitrato d'argento; quest'ultimo trattamento dà il reperto dei soli corpi purinici.

Si può giungere così ad un calcolo molto approssimativo della sola adrenalina, confrontando appunto fra loro i medesimi preparati, però allestiti coi due differenti metodi sovradescritti: poichè negli uni si rilevano i soli corpi purinici, e negli altri gli stessi corpi purinici e in più l'adrenalina, non riesce soverchiamente difficile (pure per via indiretta) formarsi un'idea della quantità di quest'ultima sostanza reperibile nei diversi preparati.

Successivamente coloravo poi tutti i pezzi precedentemente trattati al nitrato d'argento e relative variazioni con la miscela già indicata da Ciaccio, la quale permette di ben differenziare i granuli di adrenalina, bruni, nelle cellule della zona midollare, dato lo spiccato colorito rosa del protoplasma e bleu del nucleo presentato da tali cellule.

La suddetta miscela risulta preparata nel modo seguente: polverizzazione in un mortaio (con aggiunta di qualche goccia di glicerina neutra) di eosina cgr. 10, orange G. cgr. 20, bleu di toluidina gr. 1; si versa quindi a poco a poco, sempre agitando, alcool metilico cc. 30, e quindi glicerina neutra cc. 50.

Di tale miscela, conservata in bottiglia a tappo smerigliato, al momento dell'uso si versano circa 10 gocce in 20 cc. di acqua distillata, ed in questa soluzione colorante si mantengono le sezioni per circa 24 ore, quindi lavaggio rapido in acqua distillata, pochi minuti in alcool a 90°; poi assoluto, xilolo, inclusione comune; da notarsi che il numero di gocce della miscela che serve per la preparazione della soluzione colorante varia a seconda del tempo con cui si vuole far avvenire la colorazione.

Coi diversi trattamenti di cui sopra, io venivo quindi ad ottenere reperti comparativi e differenziali assai utili per la valutazione di quelle modificazioni che può subire il contenuto in adrenalina nei surreni di animali stiroidati od inoculati con estratti tiroidei. In verità noi non possediamo ancora un metodo scrupolosamente specifico per la dimostrazione microchimica dell'adrenalina, e nemmeno tale può dirsi quello proposto recentemente da Kutschera, il quale in fondo non è poi che una modificazione del metodo già per

primo usato da Ciaccio e basato sempre sulla proprietà che possiede l'adrenalina, anche se nei tessuti, di ridurre una soluzione ammoniacale di argento.

Non si sa bene, adunque, se il reperto istologico ottenuto coi mezzi attuali riveli esattamente la quantità reale di adrenalina posseduta dal surrene: è noto a tale riguardo che non sempre la reazione cromaffine sta in diretto rapporto col quantitativo di adrenalina, e si sa anzi che alla scarsa reazione cromaffine può corrispondere talvolta per contro abbondanza di adrenalina nelle capsule surrenali. Ciò sarebbe dovuto alla netta proprietà cromaffine che gode tale sostanza solo quando si trovi allo stato maturo, e poichè nei surreni essa può presentarsi oltre che allo stato di maturità anche allo stato di così detto adrenalinogeno, che non offre reazione cromaffine, si comprende di conseguenza come l'adrenalina possa in tale caso facilmente sfuggire alla dimostrazione microscopica.

Le svariate tecniche istologiche più sopra indicate mi servirono anche per le tiroidi ed i surreni degli animali di controllo.

Io riporterò qui i risultati riassuntivi dei quattro gruppi sperimentali (tiroidi di animali trattati con estratti surrenali, tiroidi di animali scapsulati, surreni di animali trattati con estratti tiroidei, surreni di animali tiroidectomizzati), senza una descrizione minuta del reperto in ogni singolo animale, perchè la riproduzione particolareggiata dei protocolli di esperienza e dei reperti relativi renderebbe troppo lungo il lavoro e non contribuirebbe alla chiarezza della esposizione.

Tiroidi di cani trattati con estratti surrenali.

I reperti, giudicati complessivamente, non sono molto spiccati: fra gli animali trattati ed i controlli (cani non trattati: tiroidi normali) non si hanno sempre differenze di reperto istologico degne di nota e di grado superiore a quelle che si possono riscontrare allorquando si esaminano tiroidi di animali diversi, di età diversa, pur tenuti possibilmente in eguali condizioni di vita. A volte però delle differenze si hanno, e sono di un ordine di grandezza che realmente sconfina dalle dette differenze individuali normali.

In alcune tiroidi di questo gruppo la sostanza colloide è più colorata e si presenta compatta, così da riempire in modo piuttosto uniforme e completo gli alveoli, che sembrano qua e là dilatati, perchè l'epitelio è più schiacciato che di norma; in queste tiroidi sovraccariche di densa colloide non si scorgono quasi mai quelle vacuolizzazioni periferiche della colloide stessa, per cui si formano alla periferia della massa colloide dei sottili ponti che la uniscono al rivestimento epiteliale dell'alveolo: reperto questo, non raro normalmente, il quale indica in fondo che la colloide si è coartata nei processi di fissazione, retraendosi su tutto il contorno, solo lasciando quei sottili filamenti congiungenti. L'assenza o rarità di tale reperto sta quindi ad indicare una composizione diversa dalla colloide, meno coartabile, ma sopratutto forse un riempimento degli alveoli per così dire forzato; ed è ciò che pare avverarsi in alcune di queste tiroidi. Si nota anche la scarsezza di gocce di secreto cromofobo,

che quando sono numerose e periferiche contribuiscono pure a dare l'aspetto già descritto al materiale di riempimento alveolare.

I follicoli tiroidei, i piccoli alveoli senza o con piccolo lume, sono scarsi in parecchie di queste tiroidi: si direbbe che tutti i follicoli, o quasi tutti, sono assai rapidamente maturati ad alveoli veri e propri, hanno avviato fatti secretori, hanno raggiunto discrete dimensioni. Si ha, osservando i preparati, l'impressione di una notevole uniformità di dimensioni alveolari, quale non risulta nella tiroide normale: uniformità rotta qualche volta da ampi alveoli, dilatati, turgidi di colloide.

Non sono punto rari i fatti di desquamazione dell'epitelio alveolare, ma le cellule desquamate sono di regola poco numerose ed offrono segni di degenerazione: sono ridotte per lo più a nuclei, più o meno picnotici o frammentati, attorno ai quali si addensa la sostanza colloide. In alcuni pochi casi ho veduto dei veri cumoli epiteliali entro qualche alveolo, cumoli epiteliali che risultavano compatti, distaccati dalla parete conservata e con ben intatto epitelio, mentre in altre sezioni apparivano quasi come una gemmazione intralveolare dell'epitelio stesso. In questi casi non si può, come nei casi suddetti di semplice desquamazione di cellule più o meno degenerate o in via di degenerazione, pensare a fatti regressivi; ma, per la conservazione dell'epitelio di rivestimento e per una talora dimostrabile continuità fra questi cumoli epiteliali e l'epitelio di rivestimento stesso, viene fatto di pensare ad una proliferazione limitata da parte dell'epitelio, tanto da ricordare un poco il quadro descritto nel morbo di Basedow, in cui sono caratteristiche vere proliferazioni papillomatose entro il lume alveolare. Nel caso nostro si tratta di reperti rari ed appena accennati; ma possiamo pure dire che c'è stato un limitato aumento di materiale cellulare entro alcuni alveoli, non compensato da eguali o più spiccati fatti regressivi, una stimolazione di processi epitelioformativi, con o senza contemporaneo (dimostrabile) aumento di secreto. Non di rado si hanno infine segni di iperemia dell'organo, i cui vasi appaiono più ripieni di sangue che non quelli dell'organo di controllo ed in genere risaltano di più nelle sezioni viste a piccolo ingrandimento.

I preparati ottenuti coi metodi Kuhl e Galeotti hanno dato reperti diversificanti poco dai normali.

Complessivamente l'osservazione dei preparati allestiti con le tecniche comuni, mi pare indichi una lieve, non costante esagerazione di processi secretori, talora con fatti progressivi a carico degli epiteli alveolari, talvolta però anche con non innegabili fatti regressivi. Il quadro istologico parlerebbe adunque per una lieve, non costante, non uniforme azione eccitante degli estratti surrenali sulla secrezione tiroidea.

Tiroidi di cani surrenalectomizzati.

I reperti in questo gruppo di animali diversificano dalla norma più dei precedenti e, mi sembra, in senso nettamente opposto. Generalmente si osservano numerosi alveoli piccoli, numerose formazioni follicolari senza un lume

bene evidente, e la colloide risulta spesso di apparenza retratta e vacuolizzata, specie alla periferia del lume alveolare, onde, rispetto alla norma, apparisce piuttosto esagerato quel reperto (cui abbiamo alluso sopra) di lacinie numerose riunenti la massa colloide alla parete dell'alveolo. Il colorito della sostanza colloide è spesso pallido nei comuni preparati, mentre i preparati allestiti coi metodi atti a mettere in evidenza i granuli secretori nelle cellule (Kuhl, Galeotti, Pianese), anzichè un aumento offrono qui piuttosto una deficienza dei granuli stessi: talora anzi i metodi in parola danno reperti del tutto negativi, come se i granuli fucsinofili fossero completamente assenti dagli elementi cellulari.

Si osservano poi qua e là (e ciò risalta bene nei preparati allestiti coi metodi di Kuhl e di Galeotti, nonchè in quelli alla Pianese) dei gruppi di alveoli senza contenuto colloide, o con poche lacinie di materiale a tipo di colloide. Ma anche per questo gruppo di esperimenti può dirsi che i reperti più chiari ed interessanti sono quelli forniti dai comuni metodi, forse anche perchè questi sono meno esposti a cause di errore.

Due sono i reperti che mi sono sembrati più caratteristici, oltre ai segni di una generale diminuzione, non però di alto grado, di fatti secretori.

Uno è dato da parecchi alveoli, alcuni isolati, altri riuniti in gruppi, pieni di cellule rigonfie, rotonde, vescicolose, a nucleo spesso picnotico o in evidente carioressi, formanti come dei nidi o cumoli endoalveolari di aspetto pavimentoso per la giustapposizione (talora con poche lacinie di colloide intercalate) degli elementi anzidetti. Tali alveoli così alterati spiccano anche a piccolo ingrandimento fra quelli normali o quasi normali, contenenti colloide, sia pure scarsa o retratta. Non si ha un aspetto compatto dei cumoli, a molti nuclei, quali ho descritto nella serie precedente, e che solevano comparire in alveoli con epiteli intatti: quelli erano interpretabili come susseguenti a proliferazione senza immediata successione di processi regressivi, che erano del resto scarsi nelle tiroidi precedenti.

Questi invece sono effetto, a mio avviso, piuttosto di una desquamazione massiva con fatti degenerativi, di vero rigonfiamento torbido o trasformazione colloidale del protoplasma degli epiteli: una trasformazione colloidale che sembra essere più una degenerazione, che non una espressione di secrezione, sia pure esagerata, perchè avviene in cellule staccate dalla connessione normale e dal letto connettivale e con nuclei più o meno grossolanamente alterati. Questi alveoli, con una pavimentazione di grosse cellule vescicolose, che li riempiono più o meno insieme a resti di colloide, sono adunque piuttosto alveoli ipofunzionanti, che iperfunzionanti.

Mentre tutto quanto è detto sopra ci porta al riconoscimento di una ipofunzione probabile in queste tiroidi, l'altro fatto che voglio ora ricordare ci lascia un po' imbarazzati di fronte a detta conclusione. Infatti esso consiste nella presenza *fra gli alveoli* di abbondanti masse colloidali: si tratta di una sostanza coi caratteri tintoriali di quella che riempie gli alveoli, la quale pare imbevere i setti interalveolari, da cui però non sono scomparsi gli scarsi nuclei di cellule connettivali. A prima vista si può restare perplessi, e chiedersi se

non si abbia a che fare con una degenerazione jalino-colloidale del connettivo; ma talora questa sostanza si trova in ben definiti ammassi che paiono riempire fessure o lacune linfatiche, e le sue proprietà microchimiche e cromatiche sono tali che è difficile pensare a qualcosa di diverso dalla vera colloide tiroidea, secreto epiteliale, per riferirsi a qualcuno di quei processi meno ben definiti che colpiscono le sostanze metaplasmatiche e conferiscono ai connettivi aspetto omogeneo e rigonfio. In quei processi, fra gli altri caratteri, si ha quello di una scomparsa dei nuclei applicati sui fasci connettivali, e qui invece i nuclei sono ben conservati. Pensiamo dunque che si tratti di colloide ristagnante nelle vie linfatiche (interalveolari) di scarico.

È questo un reperto parlante per una iperproduzione di colloide, come qualcuno ha ammesso, e che in tal caso non quadrerebbe colle altre nostre osservazioni, od è un reperto invece di ipofunzione dell'organo, e quindi capace di accordarsi con tutto il resto?

A me non pare che l'abbondante presenza di colloide fra gli alveoli possa parlare nel primo senso, anche se gli altri reperti parlano per una esagerata secrezione, ma che in casi come il nostro il reperto sia invece puramente e semplicemente l'espressione della lentezza dello scarico del secreto verso le vie linfatico-sanguigne: non a caso abbiamo parlato di secreto ristagnante, ma sarebbe un ristagno per difetto di asportazione e non per eccesso di arrivo da alveoli iperfunzionanti. Si può quindi in via di ipotesi ammettere che la deficienza della funzione surrenale nel nostro caso si traduca con modificazioni della dinamica circolatoria della tiroide e forse della permeabilità delle pareti dei vasi sanguigni e linfatici, e perciò con un turbamento del meccanismo di scarico della colloide, le cui modalità fisiologiche non sono neppur tutte note.

Mentre adunque la iniezione dei principi surrenali porta talora al ricordato lieve aumento dei fatti secretori nella tiroide, la capsulectomia si traduce in segni istologici di iposecrezione tiroidea, di lesa vitalità degli epiteli, di difficoltato scarico del secreto.

Il metodo di Ciaccio ha dato in questi due gruppi di cani reperti differenziali non apprezzabili.

Surreni di cani trattati con estratti tiroidei.

Le ricerche istologiche condotte dagli autori che mi hanno preceduto in questo genere di indagini riguardano esclusivamente le modificazioni strutturali che presentano gli elementi cellulari dei surreni provenienti da animali trattati nel modo suddetto. Al contrario con le mie ricerche io mi sono proposto di mettere in evidenza non soltanto simili modificazioni, ma specialmente le variazioni del contenuto in adrenalina istologicamente dimostrabile.

Nei surreni degli animali sottoposti al trattamento suddetto, può anzitutto affermarsi la esistenza di una iperemia di modico grado, prevalente nella zona corticale; nessuna modificazione è possibile invece rilevare a carico dell'involucro fibroso e delle sue diramazioni, nè a carico dei vasi là decorrenti.

Nelle cellule delle diverse zone costituenti la corticale, si notano modifi-

cazioni che, pur non allontanandosi troppo dalla norma, rivestono un certo interesse.

Le cellule della glomerulare conservano inalterata la forma poliedrica, mentre il protoplasma apparisce piuttosto omogeneo che spugnoso, e difficilmente rivela la presenza sia di granulazioni lipoidi, sia di granuli pigmentari o basofili. Il nucleo è diffusamente ed intensamente colorato e non mostra figure mitosiche.

Le cellule della zona fascicolata sono fornite di nucleo molto ricco in cromatina e quindi intensamente colorabile: fra esse appariscono poco numerosi gli spongiociti. Il loro protoplasma, pur non presentando una struttura omogenea, non mostra quella vacuolizzazione così caratteristica degli elementi in attiva fase funzionale, ma offre un aspetto intermedio, fra questa fase e quella di riposo. Al contrario nella zona reticolata il contenuto in lipoidi risulta fortemente aumentato, cosicchè nei preparati allestiti col metodo di Ciaccio è possibile mettere in evidenza numerosissime cellule lipoidofore, ordinariamente scarse in tale zona.

Passando ora alla sostanza midollare, ricorderò come non risultino modificazioni apprezzabili di forma o di colorabilità a carico de' suoi elementi cellulari, mentre invece i diversi metodi da me usati per la ricerca dell'adrenalina mettono per contro in evidenza dati molto interessanti.

È noto che nei preparati allestiti col metodo di Wiesel le cellule della midollare si differenziano molto bene già a piccolo ingrandimento da quelle della corticale per la tinta giallo-bruna presa dal protoplasma. Nelle cellule cromaffini esaminate a più forte ingrandimento, l'adrenalina apparisce sotto forma di granuli minutissimi, polverulenti, giallastri, che occupano parte o tutto il corpo della cellula, spesso addensati verso l'una o l'altra zona del suo contorno. Ora il confronto tra il surrene normale e quello degli animali in esperimento dimostra che la tinta giallo-bruna è più spiccata in generale nella midollare di questo ultimo; ed in genere le granulazioni, in cui tale tinta si risolve a forte ingrandimento, appaiono, nel surrene di animale trattato, più copiose e spesso più grosse. Non tutti però gli elementi cellulari della sostanza midollare presentano un identico aspetto riguardo al contenuto in adrenalina: quelli più intensamente colorati in giallo-bruno, e quindi più ricchi in tale sostanza, sono gli elementi che circondano la vena centrale o gli elementi immediatamente adiacenti alla corticale: questa distribuzione si riscontra però anche in surreni normali, sebbene sia qui forse meno accentuata.

Il suddetto reperto è d'altra parte confermato (colle riserve di cui sotto) anche dai risultati ottenuti nei preparati allestiti con gli altri metodi usati per la dimostrazione dell'adrenalina. In sezioni di surreni trattati col metodo al nitrato d'argento, gli elementi cellulari della sostanza midollare presentano il protoplasma colorato in rosa ed i nuclei in bleu; i granuli di presunta adrenalina, tinti in bruno, appariscono più grossi ed uniformi di quelli messi in evidenza col metodo di Wiesel che invece, come già dissi, impartisce loro un aspetto pulveriforme. Tali granuli, a contorni ben delimitati e nettamente distinti gli uni dagli altri, si presentano spesso ammassati qua e là in densi

aggruppamenti nel protoplasma cellulare. Caratteristico è il loro comportamento a seconda delle diverse parti del protoplasma in cui si ritrovano: più scarsi e più voluminosi verso l'orlo cellulare, si mostrano invece sempre più fini e più numerosi man mano che si avvicinano al nucleo. I granuli suddetti si rinvengono anche — lo si noti — negli elementi cellulari della sostanza corticale, e specialmente disposti ad ammassi numerosissimi in corrispondenza dei vasi in essa decorrenti.

Anche l'esame di questi preparati coi metodi argentici dimostrerebbe una maggior ricchezza dei granuli bruni nei surreni di animali trattati cogli estratti tiroidei in confronto a quelli degli animali di controllo; ma la differenza spicca qui meno chiaramente che nei preparati da pezzi fissati e trattati alla Wiesel. È evidente che i metodi basati sul principio della riduzione del nitrato d'argento sono molto meno specifici per l'adrenalina di quelli che, come il Wiesel, si basano sulla reazione cromica di questa sostanza. Essi infatti mettono in evidenza sostanze basiche (se si fa la fissazione con alcool ammoniacale) ad azione riducente o capaci di formare complessi insolubili coi sali d'argento, e quindi hanno sicuramente una sfera di reattività positiva molto più ampia della dimostrazione della adrenalina e dei corpi purinici solamente.

È probabile che una quantità delle cosidette amine biogene, copiosamente presenti nei tessuti, reagiscano più o meno; e l'adrenalina ed i corpi purinici stessi fanno parte appunto, secondo la nota monografia del Guggenheim, delle cosidette amine biogene. In realtà noi troviamo le granulazioni date per caratteristiche (vedi sopra) anche nella corticale della surrenale, sebbene la midollare ne sia più ricca. È facile attribuire le granulazioni nella corticale a corpi purinici, certo presenti ovunque avviene costruzione o distruzione nucleare, cioè quasi dappertutto, ed attribuire parimenti le granulazioni più copiose della midollare ai medesimi corpi ed in più alla adrenalina. Ma prove precise di questa specificità mancano, ed è possibile soltanto di arguire da reperti istologici comparativi una qualche conferma ai dati ricavati dalla osservazione col metodo certo più preciso della reazione cromica.

Il lavaggio con acqua acidulata dovrebbe asportare l'adrenalina, lasciando i corpi purinici dimostrabili e reagenti al sale argentico: in realtà ho trovato che le sezioni da pezzi così lavati contengono meno granulazioni ed ammassi caratteristici; ed ancor più che, comparando sezioni così trattate da surreni normali e da surreni di animali iniettati, si cancella ogni differenza a favore di questi.

In conclusione le differenze dei surreni in istudio in confronto ai controlli, per quanto riguarda i metodi istochimici di dimostrazione dell'adrenalina, sono massime col metodo di Wiesel, minori coi metodi argentici senza lavaggio con acqua acidula, minime e nulle coi metodi argentici praticati su pezzi trattati con soluzione acida; e questa successione di reperti differenziali conferma che veramente è istologicamente dimostrabile nelle surrenali di animali trattati, con discreta costanza e sicurezza, un contenuto maggiore di un corpo cromaffine, a carattere basico, riducente i sali d'argento, solubile negli acidi diluiti, che secondo ogni verosimiglianza è l'adrenalina.

Risulterebbe inoltre, dalla osservazione accurata del mio materiale, che il surrene per opera del trattamento con estratti tiroidei offre un contenuto lipoidale in genere minore, o piuttosto una distribuzione un po' abnorme dei lipoidi, che scemano nelle zone glomerulosa e sopratutto fascicolata per crescere nella zona reticolare, ed offre inoltre un aumento del contenuto in adrenalina.

Surreni di cani stiroidati.

Senza diffonderci in troppi particolari e senza ripetere la breve critica sopra fatta ai metodi di dimostrazione dell'adrenalina, diremo che in questi surreni le alterazioni sono di lieve entità e poco costanti; ma che sono orientate se mai in senso opposto a quanto nella serie precedente si è dimostrato, specie per ciò che riguarda l'adrenalina. Il Wiesel, che è il metodo più degno di fiducia, rivela nella midollare un contenuto scarso dell'ormone in parola; essa infatti appare talora appena giallastra, ed a forte ingrandimento più scarsi si vedono i granuli giallo-bruni entro le cellule, di cui si può dire pertanto ridotta in generale la cromaffinità. Vi sono probabilmente spiccate differenze individuali riguardo al risentimento che la tiroidectomia induce sulla funzione adrenaligena del tessuto cromaffine; e talune forse in rapporto all'età degli animali, al tempo decorso dall'operazione, alle modalità di questa; ma complessivamente ed in confronto non tanto e non solo ai surreni normali, quanto a quelli iperadrenaligeni dei cani trattati colla tiroidina, risulta in genere, in questo gruppo di animali, un ipoadrenalismo surrenale non di alto grado.

Il comportamento dei lipoidi della corticale sembra poco modificato rispetto alla norma: apparisce forse rilevabile un lieve aumento; ad ogni modo non si ha niente di caratteristico. La trama connettivale e la vascolarizzazione dell'organo non offrono infine variazioni apprezzabili.

Conclusioni generali.

L'esame istologico delle tiroidi di animali (cani) trattati a lungo con estratti surrenali, rivela segni lievi e non costanti di iperfunzione, mentre nelle tiroidi di cani surrenalectomizzati dominano segni di ridotta secrezione e di probabile ristagno del secreto.

Nel surrene di cani trattati a lungo con estratti tiroidei si hanno essenzialmente prove istochimiche di aumento della secrezione di adrenalina nella midollare, e riduzione o di poco alterata distribuzione dei lipoidi corticali.

Nel surrene invece di cani tiroidectomizzati si hanno modificazioni di lieve conto e non costanti, le più costanti e degne di nota riferendosi ad una diminuzione della produzione di adrenalina.

Nell'insieme risaltano sopratutto (almeno coi metodi istologici), i segni di una certa solidarietà fra tiroide e tessuto cromaffine della surrenale, mentre il sistema interrenale (corticale) sembrerebbe più svincolato da rapporti precisi coi due apparati endocrini suddetti o farebbe supporre rapporti complessi e forse talora in parte antagonistici.

BIBLIOGRAFIA

ABELOUS, SOULIÈ et TOUJAN. *Influence des extraits et des produits de l'autolyse des organes et tissus sur la formation de l'adrénaline par les glandes surrenales.* C. R. Soc. de Biol., 1905.

ALQUIER. *Etude hystologique de l'hypertrophie expérimentale des capsules surrénales chez le chien.* Gazette des hôpitaux, 1907.

ASHER. *Beiträge zur Physiologie der Drüsen. Die innere Sekretion der Nebenniere und deren Innervation.* Zeitschr. f. Biol., 1912, Bd. 58.

ID. *Die Pathologie der Schildrüse.* XXIII Kongr. f. inn. Med. München., 1906.

ASHER u. FLACK. *Die innere Sekretion der Schildrüse und die Bildung des inneren Sekretes unter dem Einfluss von Nervenreizung.* Zeitschr. f. Biol., 1911, Bd. 55.

ASHER u. RODT. *Die Wirkung von Schildrüsen und Nebennieren produkten und die Sekretorische Innervation.* Centralbl. f. Physiol., 1912, Bd. 26.

AUTENRIETH u. QUANTMEYER. *Ueber die Bestimmung des Adrenalins in der Nebenniere und der Harnsäure im Blute.* Münch. med. Woch., 1921.

BABÈS et JONESCO. *Distribution de la graisse dans les capsules surrénales.* C. R. Soc. de Biol., 1908.

BALLERINI. *Il sistema nervoso vegetativo nello stato puerperale.* Folia Gyn., 1916.

BAR. *Observation de glycosurie chez une femme atteinte de hypertrophie du corps thyroide.* Bull. de la Soc. d'Obstetr., 1903.

BARTELS. *Zur Funktionsprüfung der Leber bei schwangeren.* Inaug. Dissert. Halle, 1910.

BIEDL. *Innere Sekretion.* Wien., 1922.

BROOK. *Three cases of glycosuria of pregnancy.* Transact. of the Obst. Soc. of London, 1906.

BROWN SEQUARD. *Recherches expérimentales sur la physiologie et la pathologie des capsules surrénales.* Arch. génér. de médecine, 1856.

BSUROWSKY. *Zur Lehre vom Schwangerschafts diabetes.* Inaug. Dissert. Berlin, 1913.

CIACCIO. *Colorazione dei tessuti con una miscela colorante di eosina, orange, bleu di toluidina.* Monitore zoologico, 1907-1908.

ID. *Della localizzazione dei corpi purinici negli organi dei vertebrati in condizioni normali e patologiche.* Anat. Anzeiger, 1908.

ID. *Tumore a tipo cortico surrenale.* La Clinica Chirurgica, 1909.

CLEMENTE. *Glicosuria negli stati gravidici e nelle affezioni degli organi genitali muliebri.* Arch. di Ost. e Gin., 1921.

CRISTOFOLETTI. *Zum Pathogenese der Osteomalacie.* Gynäk. Rundschau, 1911.

DECIO. *Sul contenuto adrenalinico delle capsule surrenali durante la gravidanza.* Annali della Facoltà di Medic. e Chir. dell'Univ. di Perugia, 1922.

DELILLE. Thèse de Médecine, Paris, 1909.

EHRET. *Beitrag zur Kenntnis des sogennanten schwangerschaftsdiabetes.* Münch. med. Woch., 1911.

EPPINGER, FALTA u. RUDINGER. *Ueber den Einfluss der Schildrüse auf Stoffwechsel und Nervensystem.* Centralbl. f. innere Medizin, 1908, Bd. 25.

ID. *Ueber die Wechselwirkung der Drüsen mit innerer Sekretion.* Zeitschr. f. Klin. Med., 1909, Bd. 66 u. Bd. 67.

FAIBAIRN. *Glykosurie der Schwangerschaft.* Münch. mediz. Woch., 1906.

FALTA. *Weitere Mitteilungen über die Wechselwirkung der Drüsen mit innerer Sekretion.* Wiener Klin. Woch., 1909.

ID. *Die Erkrankungen der Blutdrüsen.* Berlin, Springer, 1913.

FOLIN a. MACALLUM. *A new method for the colorimetric determination of uric acid in urine.* Journal of biol. chem., 1912-1913.

FRIEDENTHAL. *Die Pathologie der Schildrüse.* XXIII Kongr. f. inn. Med. München, 1906.

GAIFAMI. *Contributo alla conoscenza delle modificazioni istologiche di alcuni organi a secrezione interna nella gravidanza.* Atti Soc. It. di Ost. e Gin., 1907.

GALEOTTI. *Beitrag zur Kenntniss der Sekretionserscheinungen in der Epithelzellen der Schildrüse.* Arch. f. mikrosk. Anat., 1897, Bd. 48.

GHEDINI. *Sull'azione tossica di alcuni estratti organici. Osservazioni anatomiche ed istologiche.* La Riforma Medica, 1904.

GLEY. *Quatre leçons sur les sécretions internes.* Paris, 1920.

GLEY et QUINQUAUD. *La fonction des surrénales. Du rôle physiologique supposé de l'adrénaline.* Journal de Physiologie et de Pathologie, gén., 1918.

GOLDSTEIN. *Deux cas de syndrome de Basedow traités par l'adrénaline. Considérations sur les rapports entre le corps thyroide et les capsules surrénales.* Revue neurologique, 1909.

GREY a. DE SANTELLE. *The relations of the thiroid glands to the glycosuria.* Journal of expér. medicine, 1909.

GRUENTHAL. *Beiträge zur Frage des renalen Ursprungs der Schwangerschaftsglykosurien.* Inaug. Dissert. Breslau, 1920.

HALLION et ALQUIER. *Modifications histologiques du corps thyroide et des surrénales par ingestion prolongée d'extrait surrénal.* C. R. Soc. de Biol., 1910.

HIRSCH. *Schildrüse und Glykosurie.* Zeitschr. f. exper. Path. und Terapie, 1908, Bd. 5.

HOFBAUER. *Die alimentäre Glykosurie der Graviden.* Wiener Klin. Rundschau, 1899.

ISCOVESCO. *Les lipoides du corps thyroide. Leur toxicités comparées.* C. R. Soc. de Biol., 1908.

IAEGER. *Experimentelle Glykosurie bei graviden und nicht graviden Frauen.* Zeitschr. f. Geb. u. Gyn., 1913, Bd. 74.

KNOPFELMACHER. *Alimentäre Glykosurie und Mixödem.* Wiener Klin. Woch., 1904.

KRAUS. *Die Pathologie der Schildrüse.* XXIII Kongr. f. inn. Med. München, 1906.

KRAUS u. FRIEDENTHAL. *Ueber die Wirkung der Schildrüsenstoffe.* Berlin. Klin. Woch., 1908, Bd. 45.

KUTSCHERA. Frankf. Zeitschr. f. Path., 1922, n. 1-2.

MARINESCO et PARHON. *L'influence de l'ablation de l'appareil thyroparathyroidien sur la graisse surrénale.* C. R. Soc. de Biol., 1908.

ID. ID. *Recherches sur les altérations des capsules surrénales chez les animaux éthyroidés ou thyroparathyroidectomisés, ainsi que dans d'autres états physiologiques, pathologiques, et experimentales; inanition, intoxication avec de la pilocarpine, castration, infection.* Romanie Médicale, 1908, n. 10-11 et 19-20.

MAWIN. *Ueber die Glykosurie erzeugende Wirkung der Thyreoidea.* Berliner Klinische Woch., 1897, n. 52.

NEUMANN. *Schwangerschaft und Zuckerkrankheit; ihre Wechselbeziehungen und Behandlung.* Berlin. Klin. Woch., 1909.

v. NOORDEN. *Handbuch der Pathologie d. Stoffwechsel.* Berlin, 1907.

ID. *Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung*, Berlin, 1910.

PARHON et GOLDSTEIN. *Les sécretions internes*, Paris, 1909.

PENDE. *Endocrinologia.* Ed. Vallardi, Milano, 1924.

PICK u. PINELES. *Ueber die Beziehungen der Schildrüse zur physiologischen Wirkung des Adrenalins.* Biochem. Zeitschr., 1908, Bd. 12.

PORGES. *Ueber den Einfluss der Nebennierenextirpation bei Hunden auf den Blutzuker.* Münch. med. Woch., 1909.

PORGES, NOVAK u. STRISOWER. *Ueber eine besondere Form von Glykosurie in der Gravidität und ihre Beziehungen zum echten Diabetes.* Zeitschr. f. Klin. medizin, 1913, Bd. 68.

REICHENSTEIN. *Glykosurie und Schwangerschaft.* Wiener Klin. Woch., 1909.

ID. *Alimentäre Glykosurie und Adrenalinglykosurie.* Wiener Klin. Woch., 1911.

RÉNON et DELILLE. *Sur les effets des extraits d'hypophyse, de thyroide, de surrénale, d'ovaire emptoyés en injections intrapéritonéales chez le lapin.* C. R. Soc. de Biol., 1908.

RONDONI. *Patologia generale degli organi a secrezione interna.* Soc. Editr. Libraria, Milano, 1924.

ROSSA. *Traubenzucker im Harn und Fruchtwasser.* Centralbl. f. Gyn., 1896.

SALEMI. *Diabète et grossesse.* Montpellier, 1900.

STOLPER. *Ueber den Einfluss der weiblichen Keimdrüsen auf den Zuckerstoffwechsel.* Gyn. Rundschau, 1913.

TRETTENERO. *Ricerche sulla distribuzione dell'adrenalina nei surreni di animali gravidi.* Rivista Ital. di Ginecologia, 1923.

UNDERHILL a. HILDITCH. *Certains aspects of carbohydrate metabolism in relation of the complete removal of the thyroids and partial parathyroideciomy.* American Journal of Physiology, 1909.

VALENZA. *Alterazioni della ghiandola tiroide consecutive alla estirpazione delle capsule surrenali nei topi albini.* Archivio per le Scienze Mediche, 1911.

Roma, 1925 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier V. ASCOLI, dir. e resp.

Anno XXXII Roma, 1° Maggio 1925 Vol. XXXII-M (fasc. 5)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI
Clinico Medico di Roma

SOMMARIO

Il Policlinico *fa parte dell'Associazione internazionale della stampa, ne segue le norme. Pubblica in fine d'ogni memoria un breve* sunto *o le* conclusioni *scritte dall'autore.*

LAVORI ORIGINALI

I.

MANICOMIO PROVINCIALE DI ROMA
DIRETTO DAL PROF. A. GIANNELLI.

Sui tumori dei lobi frontale e temporale.

Contributo clinico ed anatomo-patologico.

Prof. F. COSTANTINI

Sebbene sui tumori cerebrali siano state scritte molte e spesso voluminose monografie, tuttavia non passa giorno in cui lo studioso non trovi qualche nuova pubblicazione sull'argomento o nelle riviste di patologia nervosa e mentale o in quelle di chirurgia e medicina generale.

La ragione di ciò va ricercata nel fatto che il capitolo dei tumori cerebrali tocca numerosi ed importanti problemi non solo diagnostici e pratici, ma anche scientifici, anatomici, fisiologici e psicologici i quali attendono ancora dalla clinica e dall'esperimento la loro soluzione.

Dobbiamo convenire che le nostre conoscenze anatomiche e fisiologiche sull'organo cerebrale per quanto progredite ancora non ci consentono di riconoscere o localizzare sempre un tumore cerebrale e che per gli effetti quanto mai diversi indotti dai neoplasmi sull'encefalo direttamente e indirettamente,

localmente e a distanza, per via meccanica e per via tossica, in modo circoscritto e diffuso, e a seconda del punto in cui essi si iniziano, della direzione nella quale si sviluppano, della estensione che raggiungono, del loro andamento lento o rapido, della loro azione distruttiva o infiltrativa e dissociativa, della concomitanza di altre affezioni cerebrali o di altre cause morbigene agenti sull'organo cerebrale, delle particolari condizioni inerenti alla costituzione individuale, i sintomi, neurologici e psichici, anche per tumore di una stessa regione, sono sempre diversi da caso a caso per copia, natura, aggruppamento, comparsa e successione, gravità, stabilità o temporaneità. E dalla incostanza e dalla variabilità dei sintomi derivano non rari errori di diagnosi e non rare sorprese al tavolo anatomico.

Dai cultori della neuropatologia è perciò sentita vivamente la necessità di completare mercè nuovi contributi questo capitolo della patologia nervosa che è certo tra i più importanti dal lato sia teorico che pratico. E noi pensiamo che lo studio clinico ed anatomo-patologico di ogni nuovo caso, se ben condotto, potrà servire a colmare qualche lacuna o a confermare fatti già noti ma non del tutto accertati o a correggere nozioni errate.

Mosso da tali considerazioni riferirò due casi da me osservati nel Manicomio Provinciale di Roma, l'uno di tumore del lobo prefrontale sinistro, l'altro di tumore dei lobi temporale e frontale parimente di sinistra.

CASO I. — *Tumore originatosi dalla dura madre ed addentratosi nella parte convessa del lobo prefrontale sinistro.*

T. Costantino di anni 72, da Castel Gandolfo, contadino, analfabeta.

Il padre morì per enterite; la madre morì molto giovane per malattia imprecisata. Un fratello fu ucciso in rissa; una sorella è morta emiplegica; un'altra è epilettica.

Il paziente pare abbia avuto infanzia, fanciullezza e giovinezza normali. Non è bevitore, nè sembra abbia contratto lue. Sposò a 25 anni ed ha avuto dalla moglie sette figli, tutti viventi e in buona salute; nessun aborto.

Cresciuto in ambiente di contadini non ha mai mostrato molta competenza nei lavori agricoli, tanto che non ha mai ottenuto risultati proporzionati al lavoro impiegato.

Di carattere cupo, taciturno, ma abitualmente tranquillo.

Dall'agosto dello scorso anno (1921) dopo un periodo di cefalea, senza speciali caratteri, durato alcuni mesi, ha cominciato a mostrare segni di alienazione mentale. È divenuto quanto mai irritabile ed eccitabile; violento; per ogni piccola contrarietà, e talora anche senza motivo alcuno, va soggetto ad attacchi di ira, durante i quali ingiuria i familiari, cerca di percuotere, scaglia quanto gli capita tra le mani.

Viene ricoverato al Manicomio Provinciale il 6 marzo 1922.

Status 10 marzo 1922. — Condizioni generali di nutrizione piuttosto scadenti. Arterie radiali tortuose e alquanto indurite. Polso 68, con frequenti aritmie, teso. Ottusità in corrispondenza del manubrio dello sterno; 1° tono aortico accompagnato da soffio; 2° forte (arteriosclerosi dell'aorta). Ernia epigastrica, riducibile. Urine non contenenti albumina o zucchero.

Esame neurologico. — Oculomozione normale. Validi il corrugamento della fronte e la costrizione delle rime palpebrali. Pliche naso-labiali ugualmente rilevate; nell'atto di mostrare i denti le due metà della faccia si muovono ugualmente bene.

La lingua viene bene protrusa, mossa in tutti i sensi e non è deviata nè tremula.

Non disartrie nè disfasie. Non disfagia.

I movimenti passivi del collo, del tronco, degli arti superiori e inferiori non oppongono resistenza abnorme; i movimenti attivi sono tutti possibili e completi.

Forza muscolare al dinamometro $d=12$, $s=10$. Lieve tremore oscillatorio-vibratorio delle mani estese in atto di chi giura.

La deambulazione è un po' lenta, ma non presenta altro di speciale.

Non esiste Romberg.

Riflessi. — Periostei e tendinei degli arti superiori conservati ed uguali da ambo i lati. Alquanto vivaci i rotulei e gli achillei senza differenza tra i due lati.

Non clomo della rotula o del piede.

Presenti i corneo-congiuntivali e il faringeo.

Aboliti gli epigastrici, gli addominali e i cremasterici. Alluce plantare sì a destra che a sinistra.

Non si rilevano disturbi apprezzabili a carico della sensibilità tattile, dolorifica e termica, come pure del senso di attitudine segmentaria, stereognostico e della vibrosensibilità.

L'acuità visiva non risulta diminuita, almeno in modo notevole; a sei metri di distanza il soggetto riesce sempre a contare le dita di una mano guardando sia con l'occhio sinistro che con il destro. Altrettanto dicasi dell'acuità uditiva; a quattro metri di distanza percepisce ancora la voce afona per parole di ogni tonalità da ambedue i lati.

La craniopercussione non dà risultati costanti; ora riesce dolorosa ora no; talora sembrerebbe un poco più dolente la regione frontale di ambedue i lati.

Esame psichico. — Il malato è tranquillo, ma vive nella più completa inerzia ed apatia; non chiede mai nulla, non si interessa di quel che avviene intorno a lui; è improprio. All'interrogatorio presta scarsa attenzione; la medesima si provoca con difficoltà e si esaurisce rapidamente. Il paziente percepisce con ritardo le domande che gli vengono rivolte, alle quali risponde dopo un lungo intervallo. Le risposte per altro sono sempre rispondenti alle domande fatte per quanto spesso errate; insistendo però di solito il paziente si corregge e finisce col dare le risposte giuste. La rievocazione di avvenimenti sia lontani che recenti è stentata, difficile e talora impossibile; il ricordo dei medesimi non sempre è fedele o sicuro. Anche la memoria immediata è difettosa, ma non in modo speciale.

Il paziente dice esattamente il suo nome e cognome; sa di avere settantadue anni, ma non ricorda l'anno in cui è nato; dopo lunga riflessione riesce a dire il nome e cognome di sua moglie; ricorda di avere sette figli che riesce anche a denominare dopo molti stenti, meno l'ultimo. Afferma che l'ultimo figlio ha quarantun anno e il primo quarantadue; poi si corregge e dice che intende solo parlare del figlio maggiore, mentre il minore ha quindici o venti anni e non ha fatto ancora il soldato. Sa di essere al Manicomio di Roma, che il relatore è un medico; ricorda anche di essere entrato di lunedì, ma non il giorno del mese e crede di trovarsi al Manicomio già da due settimane, laddove non sono che cinque giorni. Afferma che vi entrò di novembre e che ora siamo in decembre; poi si corregge subito e dice che siamo in marzo.

Invitato a ripetere dopo trenta secondi quattro parole bisillabe dettegli dal relatore, non ne ricorda che tre. Dopo lo stesso tempo ripete correttamente un numero di tre cifre, mentre non vi riesce per un numero a quattro cifre, delle quali ne scambia una.

Non manca al paziente la coscienza della sua malattia; dice anzi che la sua malattia è brutta, ma nega di essere pazzo. Nega del pari le violenze narrate nell'anamnesi e deplora che l'abbiano portato al Manicomio e si preoccupa di quel che dirà la gente quando egli tornerà al paese.

L'umore è indifferente; mostra solo un accenno, molto fugace, ad una reazione emotiva allorchè si parla della famiglia.

Diagnosi clinica. Demenza senile-arteriosclerotica.

Status 12 maggio 1922. — Condizioni nevrologiche e psichiche invariate.

Status 10 luglio 1922. — Il paziente da questa notte ad oggi è stato colpito da dieci attacchi epilettiformi.

L'attacco si inizia e prevale agli arti di sinistra; durante il medesimo il capo e gli occhi sono rotati verso destra.

Presentemente notasi: stato comatoso, faccia pallida, polso piccolo, frequente, ipoteso. Temperatura 38,5. Capo ed occhi non deviati, non contrattura della nuca. Scomparsa la plica naso-labiale sinistra; rima orale stirata alquanto verso destra. Arti superiori in posizione di semiflessione dell'avambraccio, della mano e delle dita; gli inferiori estesi; il destro rotato un poco verso l'esterno. Nei movimenti passivi non si riscontra resistenza di sorta. Pupille ristrette, la sinistra più della destra, reagenti alla luce. Riflesso corneale più debole a sinistra. Pereostei e tendinei degli arti superiori molto più deboli a destra che a sinistra. Rotulei conservati ed uguali; non si provocano gli achillei. Babinski bilaterale. Assenti gli epigastrici, gli addominali e i cremasterici.

Nessuna reazione agli stimoli dolorifici meccanici.

Status 11 luglio. — Cessato lo stato comatoso; le condizioni generali del paziente però sono estremamente gravi. Esiste cianosi del volto e delle estremità; dispnea intensa; polso frequente, appena percettibile. Temperatura 36,9.

L'esame dei polmoni fa rilevare ottusità alla base destra con soffio bronchiale. Non si notano paresi o paralisi. Scomparso il Babinski da ambedue i lati. Non si sono avuti più attacchi convulsivi.

Ore 12,10 morte.

Autopsia (24 ore *post mortem*). — Peso dell'encefalo gr. 1380. Placche ateromasiche delle grosse arterie della base. In corrispondenza della parte convessa del lobo frontale sinistro notasi un tumore sporgente dalla superficie cerebrale, ben delimitato, facilmente asportabile dalla massa encefalica, dove lascia una vasta e profonda escavazione, laddove verso l'esterno è aderente nel suo punto di mezzo alla dura madre, che esso perfora insieme con l'osso frontale soprastante per una estensione di circa un centimetro di diametro. Il tumore, asportato, è di colorito grigio-roseo, della grandezza circa di un grosso uovo di gallina, a superficie bernoccoluta, di consistenza duro-elastica, del peso di gr. 70. La escavazione è di forma ovalare col diametro massimo diretto dall'indietro all'avanti e medialmente, lungo 7 centimetri, col diametro trasversale lungo 5 cm., e della profondità di circa 4 cm. La medesima è dovunque tappezzata dalle meningi molli ed interessa la prima e seconda circonvoluzione frontale al davanti del loro piede; la porzione interessata della seconda è ridotta ad una sottilissima lamella, e della prima non rimane parimente che un sottile strato nella sua parte mediale (giro frontale mediale). La porzione rimasta della frontale mediale, il giro del corpo calloso e la parte superiore dei giri del lobulo orbitale vengono respinti medialmente dando luogo alla formazione di una estroflessione, che, sorpassando la scissura interemisferica, si addentra nelle circonvoluzioni omologhe della faccia mediale del lobo frontale destro dove determina una escavazione. La circonvoluzione frontale terza sinistra è compressa (parte triangolare) (v. fig. 1ª).

In un taglio frontale che sfiora l'estremità anteriore del corpo calloso si nota che il centro ovale del lobo prefrontale sinistro nei due terzi superiori è completamente distrutto per quel che riguarda la sostanza della seconda frontale; della prima non rimane che un sottile strato, mentre la terza (parte triangolare) è solo leggermente assottigliata.

Anche la sostanza grigia e bianca dei giri della superficie mediale del lobo prefrontale destro formanti la escavazione suddetta è discretamente ridotta.

In un taglio frontale condotto appena all'indietro del margine posteriore dell'escavazione si nota una riduzione di tutto il centro ovale e del nucleo caudato.

Enfisema polmonale e polmonite di ambedue i lobi inferiori allo stadio di epatizzazione rossa.

Endoaortite iperplastica, ateromatosa e calcifica.

Reni arteriosclerotici, congesti.

L'esame microscopico del tumore fa rilevare la struttura di un endotelioma.

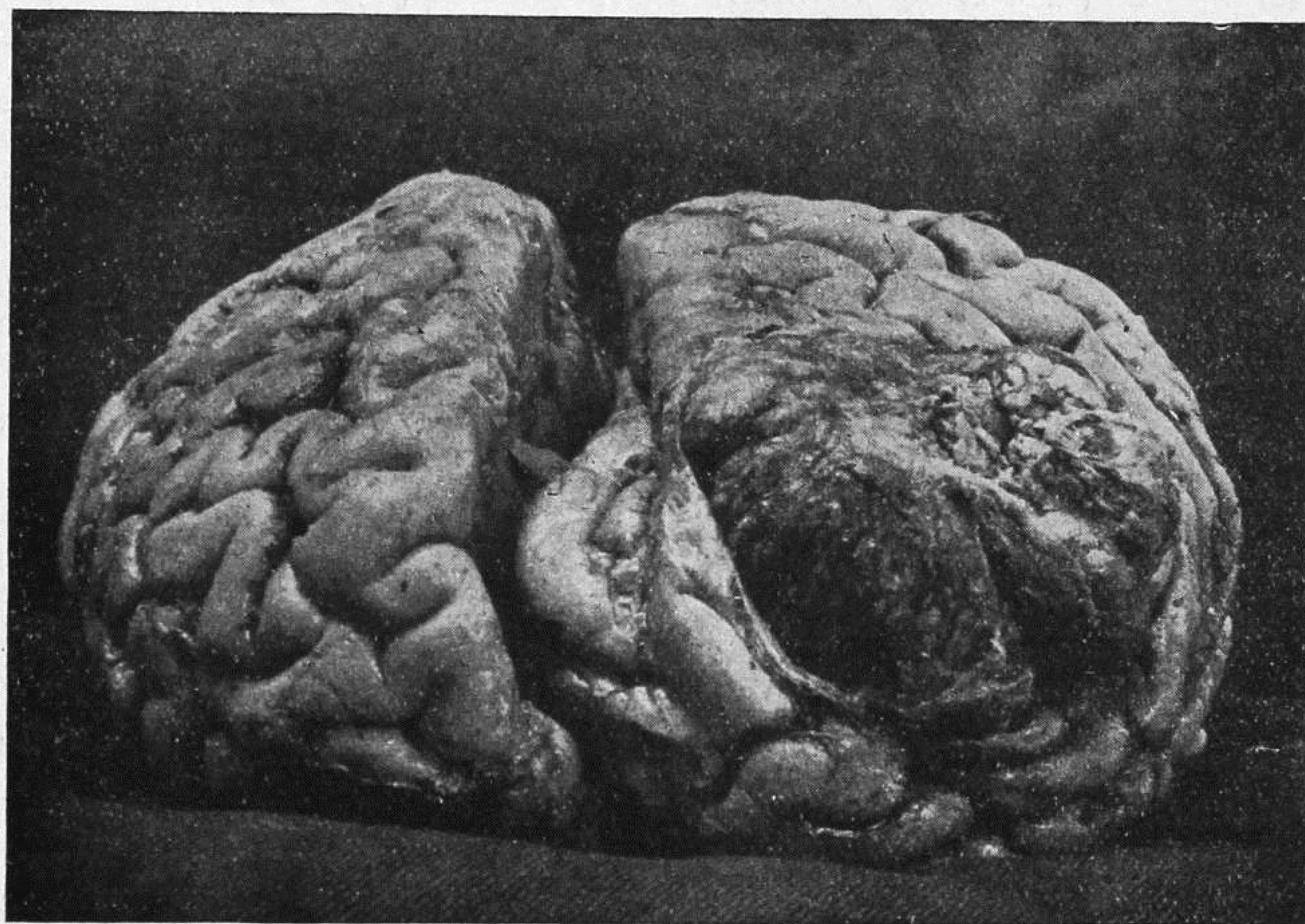


Fig. 1. — Caso I. — Fotografia presa frontalmente.

Epicrisi. — Trattasi dunque di un uomo di 72 anni, non luetico, non bevitore, di carattere abitualmente cupo e taciturno, ma tranquillo, il quale dopo un periodo di cefalea durato alcuni mesi, cominciò a mostrare una evidente alterazione del carattere, che divenne irritabile, eccitabile, impulsivo, violento con attacchi ingiustificati di ira. Condotto al manicomio si constatarono i segni di una arteriosclerosi universale, ma nulla di speciale dal lato neurologico. L'esame psichico fece rilevare un grave torpore di tutti i processi intellettuali con difficoltà assai spiccata di rievocazione dei ricordi sia lontani che recenti, difetto di capacità di fissazione, inerzia ed apatia. Dopo due mesi di degenza al manicomio, durante i quali i sintomi erano rimasti presso a poco invariati, un giorno il paziente fu assalito da ripetuti attacchi epilettici, i quali si iniziavano e prevalevano agli arti di sinistra mentre il capo e gli occhi venivano rotati verso destra, con coma ed innalzamento di temperatura. Il giorno seguente si constatarono i segni di una polmonite per la quale egli soccombette.

All'autopsia si riscontrò una polmonite bilaterale allo stadio di epatizzazione rossa, e a carico dell'encefalo, oltre a placche ateromasiche delle grosse arterie della base, si rinvenne un tumore del volume di un grosso uovo di gallina, il quale originatosi dalla dura madre si addentrava nella parte convessa del lobo prefrontale sinistro, dove si era scavato una estesa e profonda nicchia

distruggendo pressochè completamente la sostanza grigia e bianca della seconda circonvoluzione frontale e di grande parte della prima, ad esclusione del loro piede, e respingeva verso destra le circonvoluzioni della superficie mediale del lobo stesso che addentrandosi nelle omologhe del lobo destro vi formavano una estesa escavazione.

Tutta la sintomatologia dunque di questo grosso tumore si riassume in cefalea, che fu la prima manifestazione, disturbi mentali del genere descritto, e attacchi epilettiformi comparsi all'ultimo momento in coincidenza dell'inizio di un processo pneumonico. Questa sindrome, assai ridotta, contrasta certo con la grossezza del tumore e la vastità e gravità della distruzione da esso prodotta nel lobo prefrontale sinistro alla quale si aggiungeva, per la ragione innanzi esposta, anche la lesione del lobo di destra. Ciò tuttavia non può destare sorpresa quando si pensi al modo diverso nel quale possono manifestarsi i tumori del lobo prefrontale e al modo affatto latente in cui talora essi decorrono.

Prima però di addentrarci nella sintomatologia dei neoplasmi del lobo prefrontale crediamo utile di soffermarci un poco sull'errore in cui incorremmo allorchè, dopo il primo esame, stabilimmo la diagnosi di demenza senile-arteriosclerotica.

I motivi principali che ci indussero in errore, furono: la prevalenza, nel quadro clinico, dei disturbi mentali di colorito demenziale stabilitisi in un soggetto in età senile; la esistenza di una manifesta arteriosclerosi diffusa; l'assenza di altri segni che denotassero aumento di tensione endocranica e la mancanza di sintomi a focolaio. Nè poteva farci escludere una tale ipotesi l'insorgenza della cefalea all'inizio della malattia, poichè tale disturbo, più o meno accentuato, è abituale nell'arteriosclerosi cerebrale. Forse un'analisi più sottile dei disturbi mentali avrebbe potuto suscitare qualche dubbio sulla reale esistenza di una demenza senile e farci sentire perciò la necessità di completare le ricerche cliniche sopratutto con l'esame del *fundus oculi* e con la puntura lombare, i cui risultati avrebbero potuto orientarci verso la giusta diagnosi.

Sappiamo che nella demenza senile l'alterazione della memoria suole comportarsi in modo speciale. La prima e la più gravemente offesa è la memoria immediata di modo che l'amnesia di fissazione prende e prevale sulle altre forme. Quindi la disgregazione si estende progressivamente anche ai ricordi antecedentemente fissati; prima ai recenti poi ai lontani. Deriva da tale difetto di memoria il disorientamento, sopra tutto nel tempo. Nel nostro paziente invece esisteva lesione della memoria ma questa consisteva più che altro in una difficoltà, sia pure molto accentuata, di rievocazione dei ricordi sia lontani che recenti ed il difetto di memoria immediata non era sì grave da sovrastare gli altri disturbi mentali in generale e della memoria in particolare. Queste considerazioni dunque avrebbero potuto metterci in guardia e certo fu male non averle fatte. Bisogna tuttavia convenire come in clinica accada talora di pensare a sottili differenze diagnostiche e ad eventualità patologiche soltanto in

seguito al reperto anatomico. D'altronde chi ha contatto giornaliero con malati di mente deve anche confessare come non sia sempre possibile stabilire tali sottili differenze e come le sindromi mentali siano spesso sbiadite, incomplete e non sempre risultino chiari quei sintomi e quelle diversità che si leggono nei trattati di psichiatria.

Anche gli attacchi epilettiformi insorti all'ultima ora in coincidenza della comparsa di un processo pneumonico potevano essere spiegati facilmente; senza ricorrere all'ipotesi di un tumore, con la supposta arteriosclerosi cerebrale e consecutivi disturbi di circolo nonchè con una insufficienza renale per lesione cronica già dimostrata dall'esame delle urine, questa e quelli aggravati dalla sopravvenuta polmonite. Tutto sommato quindi l'errore di diagnosi non fu un grave errore e trovava la sua giustificazione in un complesso di particolari circostanze.

Premesse queste brevi disquisizioni sulla diagnosi differenziale veniamo a parlare un po' più particolarmente della sintomatologia dei tumori del lobo frontale onde metterla in raffronto con le manifestazioni osservate nel nostro caso. Prescindiamo dai tumori del giro frontale ascendente, poichè essi fanno parte dello speciale capitolo dei tumori della zona rolandica che hanno una sintomatologia abbastanza costante e caratteristica. Tale circonvoluzione d'altronde nel nostro caso è fuori causa non essendo compromessa dal neoplasma. Parliamo invece dei tumori di quell'area del lobo frontale che è al davanti dei solchi prefrontali e che alcuni denominano lobo prefrontale, riservando invece altri questo appellativo a quella zona che è al davanti del piede delle tre circonvoluzioni frontali, il quale viene dai medesimi assegnato alla zona motoria.

Gli autori rilevano come sintomi fondamentali dei tumori dei lobi prefrontali: 1) crisi convulsive parziali o generalizzate; 2) sintomi paralitici o spastici dei muscoli della faccia, della lingua e degli arti; 3) disturbi motori di difetto o irritativi dei muscoli del tronco, della testa e del collo, della testa e degli occhi; 4) fenomeni atassici che si rilevano sopratutto nell'andatura e nella stazione eretta; 5) disturbi fasico-motori e grafici; 6) disturbi mentali. I sintomi appartenenti al primo e al secondo gruppo vengono riferiti ad azione di vicinanza sui centri corticali motori scaglionati sul giro frontale ascendente, o sulle rispettive radiazioni, onde sono tanto più frequenti e manifesti quanto più il tumore risiede posteriormente in vicinanza dei centri medesimi.

I sintomi costituenti il terzo gruppo sono invece riferibili a lesione di speciali centri per i muscoli del tronco, per i muscoli rotatori del capo e del collo, del capo e degli occhi, che fisiologi e patologi localizzano nella parte posteriore della prima e seconda circonvoluzione frontale. E in non pochi casi di tumore o di altre affezioni, nei quali dette zone venivano compromesse, furono osservate paralisi, contratture o convulsioni dei muscoli stessi. Duret ricorda a tale proposito casi assai dimostrativi pubblicati da Knecht, Guldenarm, Oppenheim, Bruns, Chipault, Irwening Neff, Aldhibert, Lépine, Brissand e Massary, Cassaet, Bollet, Hébold e sopratutto il caso di Silva, riguardante

una piccola cisti, piena di liquido sieroso, situata nel piede della frontale media, nel quale furono osservati in vita attacchi convulsivi « con la messa in giuoco di tutti i centri motori che si ritengono disseminati nel lobo prefrontale ».

I fenomeni atassici, che vanno sotto il nome di atassia frontale, sono stati osservati frequentemente nei tumori del lobo frontale, tanto che Bruns attribuisce ai medesimi un grande valore diagnostico e ne fa uno dei pochi segni caratteristici dei tumori di detto lobo tentando in pari tempo di differenziare clinicamente l'atassia frontale dalla cerebellare.

Incerta è tuttora la patogenesi dell'atassia frontale poichè mentre per alcuni essa sarebbe dovuta a un disturbo dei muscoli del tronco e del collo (Bruns) per lesione dei rispettivi centri corticali, altri invece (Mingazzini, Poggio) la ravvicinano all'atassia cerebellare e sono di opinione che debba riferirsi a una interruzione del fascio fronto-ponto-cerebellare per mezzo del quale il lobo prefrontale sembrerebbe esercitare la sua influenza sui movimenti controlaterali con la mediazione del cervelletto. L'atassia che si osserva nei tumori del lobo frontale potrebbe però avere anche una diversa spiegazione, inquantochè in alcuni casi (ad es. di Bruns e di Murri), l'autopsia dimostrò una spiccata compressione del cervelletto, alla quale potrebbe essere riferito il disturbo in parola. Qualunque sia però l'interpretazione che si vuole attribuire al medesimo, certo è che esso viene osservato molto spesso nei tumori del lobo frontale e tale è la sua somiglianza con l'atassia cerebellare che clinici illustri furono indotti a diagnosticare come tumori cerebellari quelli che in realtà erano tumori frontali. Si è cercato di precisare meglio i caratteri dell'atassia frontale e si è visto che, in alcuni casi almeno, esiste insieme con l'andatura oscillante una tendenza a cadere dal lato sano e parimente una titubazione dell'arto superiore del lato opposto al tumore. E le osservazioni cliniche sembrerebbero stare in armonia con i risultati delle ricerche sperimentali di Mingazzini e Polimanti, secondo le quali, le asportazioni nei cani di un lobo frontale (precruciato) produrrebbero tendenza al maneggio verso il lato opposto e atassia dell'arto anteriore controlaterale più spiccata che nell'arto posteriore, contrariamente a quanto avviene per le lesioni cerebellari isolate. Bisogna per altro convenire come in clinica non sempre l'atassia rivesta tutti questi caratteri; noi stessi in un caso, che facemmo oggetto di pubblicazione, di tumore della faccia interna dei lobi prefrontali osservammo atassia frontale sotto forma di andatura titubante con tendenza a cadere dal lato dove dovevasi ritenere si fosse iniziato il tumore, senza però alcun accenno a titubazione degli arti superiori.

I sintomi afasico-motori sono dai più attribuiti a lesione del centro motorio della parola, situato, come è noto, nella *pars opercularis* (piede) della terza circonvoluzione frontale sinistra ed esteso da alcuni anche alla *pars triangularis*, onde non si rinvengono che nei tumori del lobo frontale sinistro (per i destrimani).

L'agrafia, che Charcot, Exner, Pitres ed altri attribuivano a lesione di uno

speciale centro per le immagini motrici della scrittura, che situavano nel piede della seconda frontale sinistra, da altri invece, che negano l'esistenza del centro stesso, viene riferita a un semplice disturbo della motilità della mano per azione esercitata dal tumore sui limitrofi centri corticali o sulle rispettive radiazioni, ovvero viene considerata come conseguenza della lesione del centro verbo-motorio o delle vie che riuniscono il medesimo col centro corticale motorio della mano. Qualunque sia però la spiegazione che si vuole dare all'agrafia, ricordiamo che la medesima manca non di rado nelle affezioni del lobo frontale (sinistro), tumori compresi, anche quando le medesime sono localizzate nel piede della seconda circonvoluzione. Tipico a tal proposito è il caso di Schupfer, riferito da Mingazzini, concernente un rammollimento di origine traumatica situato alla radice di detta circonvoluzione ed invadente anche la sostanza bianca sottostante, nel quale in vita era mancato qualsiasi disturbo, sia formale che sostanziale, della scrittura.

Nel nostro caso in cui il tumore distruggeva pressochè completamente la seconda circonvoluzione frontale e grande parte della prima, lasciando però integro il piede delle medesime, non si osservarono durante il decorso della malattia disturbi motori, irritativi o paralitici, dei muscoli del tronco, del capo e del collo; ma allorchè il giorno avanti alla sua morte il paziente fu colpito da crisi epilettiformi ripetute, si constatò che le convulsioni si iniziavano e prevalevano costantemente agli arti di sinistra, laddove il capo e gli occhi erano rotati verso destra. L'inizio e la prevalenza dei fenomeni convulsivi agli arti di sinistra, cioè dalla stessa parte del tumore, possono destare in sulle prime qualche sorpresa, ma il fatto può spiegarsi in maniera plausibile riflettendo che il neoplasma sviluppandosi a preferenza verso il lato mediale del lobo prefrontale sinistro, ne respingeva i giri verso la superficie mediale di quello di destra, nella quale i medesimi addentravansi producendovi una vasta escavazione. In tal modo il neoplasma veniva molto probabilmente ad esercitare un'azione compressiva ed irritativa indiretta sulle radiazioni motorie rolandiche di destra maggiore che non sul giro frontale ascendente di sinistra o sulle rispettive radiazioni. La rotazione del capo e degli occhi invece verso destra si spiega agevolmente con la compressione esercitata direttamente dal tumore sul piede delle prime due circonvoluzioni frontali di sinistra. La dottrina quindi che localizza i muscoli rotatori del capo e degli occhi nel piede della seconda circonvoluzione frontale sembrerebbe trovare conferma nel nostro caso.

Risulta dall'esame obbiettivo, innanzi esposto, che il paziente non presentava atassie di sorta. Questo fatto, in un tumore così voluminoso che aveva determinato una così estesa e profonda distruzione del lobo prefrontale, mal si concilia con la teoria innanzi ricordata, che riporta l'atassia frontale a lesione delle fibre fronto-ponto-cerebellari, che nel nostro caso devesi supporre fossero gravemente compromesse, mentre esso, se non conferma, nemmeno esclude l'altra teoria che riferisce l'atassia medesima a una paresi dei muscoli del tronco e del collo per lesione dei rispettivi centri situati nel piede

della prima e seconda circonvoluzione frontale, che nel nostro caso risultò conservato. Nè questa ipotesi contrasta con l'altra precedentemente fatta che attribuisce la rotazione del capo e del collo durante le crisi convulsive ad azione di vicinanza sui centri medesimi inquantochè l'azione stessa poteva essere tale da determinare solo fenomeni irritativi e non paretici.

Nemmeno deve recarci eccessiva sorpresa il fatto che malgrado la compressione esercitata dal tumore sulla terza frontale, non fossero stati mai notati disturbi fasici; inquantochè la porzione che risultò compressa ed assottigliata era la *pars triangularis* che non tutti ascrivono alla zona verbo-motoria e che ad ogni modo non ha l'importanza attribuita dai più alla *pars opercularis* (centro di Broca).

Nulla il nostro caso può dirci nei riguardi dell'agrafia inquantochè il paziente era un analfabeta.

Ed ora veniamo all'ultimo gruppo dei sintomi posto dagli autori in speciale rilievo nei tumori del lobo prefrontale, ai disturbi psichici. Limitandosi il nostro cómpito alla semplice illustrazione di un caso, non crediamo opportuno di dilungarci su tutto quanto è stato scritto sulle funzioni dei lobi prefrontali in ordine ai processi mentali e sulle alterazioni psichiche osservate nei tumori dei lobi stessi.

Quanto al primo punto ricordiamo solo che mentre da una parte alcuni autori hanno attribuito al lobo prefrontale importanti funzioni psichiche e ne hanno fatto l'organo o dell'attenzione (Ferrier) o del pensiero astratto (Hitzig) o della sintesi cosciente e storica dei due grandi patrimoni della mente, il somatico emotivo e l'intellettuale cosciente (Bianchi) o della coscienza della personalità (Flechsig), altri invece (Munk, Goltz, Meynert, Roncoroni ecc.) hanno negato al lobo stesso una speciale importanza come organo delle più elevate funzioni psichiche, ritenendo essere sede delle medesime tutta la corteccia cerebrale o meglio tutto il cervello e nessuna area in particolare. E come l'esperimento, l'anatomia umana normale e l'anatomia comparata, le premesse dottrinarie e le induzioni psicologiche non hanno condotto fin qui a conclusioni certe e definitive sulle funzioni psichiche dei lobi prefrontali, così anche la patologia dei lobi stessi non ha dimostrato alterazioni psichiche costanti e patognomoniche e non è riuscita a portare un contributo conclusivo sulla questione così dibattuta della psicofisiologia dei medesimi anche perchè essa riguarda sopratutto casi di tumori, i quali meno si prestano per un siffatto studio a causa della loro azione diffusa sull'organo cerebrale.

Dei disturbi mentali nei tumori dei lobi prefrontali si sono occupati molti ricercatori; tra i lavori più importanti sull'argomento noi ricorderemo quelli di Giannelli, Schuster, Sterling, Pfeifer e Stern. Sono state descritte alterazioni e sindromi psichiche di vario genere come degenerazione del carattere, ottundimento e torpore intellettuale, sindromi demenziali e paralitiformi, disturbi della memoria e dell'orientamento costituenti talora la sindrome di Korsakow, illusioni ed allucinazioni, sindromi deliranti, catatoniche, distimiche, forme epilettiche.

Giannelli ha messo in evidenza che disturbi profondi dell'intelligenza nei suoi elementi principali, attenzione e memoria, e del carattere si manifestano fin dall'inizio dello svolgersi dei neoplasmi nei lobi frontali. Parimente Duret sostiene che nei tumori del centro ovale del lobo prefrontale i primi sintomi a comparire sono i sintomi generali e particolarmente i disturbi mentali. Altri hanno messo in rilievo singolari manifestazioni psichiche quali il puerilismo psichico (Brissaud), la tendenza al motteggio e alle barzellette (moria, Witzelsucht) (Iastrowitz, Bruns, Oppenheim). La moria è stata anzi da alcuni ritenuta per lungo tempo come caratteristica e peculiare delle lesioni del lobo frontale, ma tale affermazione è stata smentita dai numerosi casi di tumori encefalici non interessanti i lobi frontali, nei quali la medesima venne constatata (casi di Sterling, Pfeifer, Knapp, Stern ed altri).

Stern ha recentemente richiamato l'attenzione sulla frequenza con la quale nei tumori del lobo frontale si manifesta un difetto notevole della memoria, sopratutto recente ed immediata, con disorientamento nello spazio ed ancor più nel tempo, al quale si aggiunge talora la confabulazione e la euforia sì che taluni autori parlano esplicitamente di sindrome di Korsakow. Stern per altro è d'avviso che più che di sindrome di Korsakow convenga parlare di « sindrome amnestica » come quella che si manifesta più di frequente con un semplice difetto della memoria, sopratutto di fissazione, con consecutivo disorientamento nello spazio e nel tempo, senza confabulazione. E di « sindrome amnestica » parla anche Giannuli in un caso di affezione luetica gommosa del lobo prefrontale destro.

Se però la sindrome amnestica con o senza confabulazione, con o senza euforia, è frequente nei tumori del lobo frontale, non pertanto può dirsi esclusiva delle affezioni del lobo stesso essendo stata constatata non di rado anche in neoplasmi di altre parti dell'encefalo da vari osservatori come Pfeifer, Sterling, Knapp e dallo Stern stesso.

A questo punto non ci sembra fuori di luogo ricordare l'ipotesi di Beduschi, ribadita poi da Senise, la quale riferisce la « sindrome di amnesia post-apoplettica », consistente in un difetto mnesico di fissazione e di evocazione consecutivo ad *ictus* apoplettico, a lesioni di origine vascolare (emorragia o rammollimento) localizzate nei lobi prefrontali. Questa ipotesi a noi non sembra esente da obbiezioni poichè tali lesioni (per lo più non dimostrate nei casi addotti da Beduschi) per la loro stessa natura fanno supporre un patimento molto più diffuso dell'organo cerebrale dovuto ad affezioni (arteriosclerosi, lesioni vascolari luetiche, ipertensione) delle quali le prime non sono che una dipendenza e una manifestazione; e da detto patimento, secondo noi, non si può prescindere nella spiegazione della genesi dei disturbi della memoria che in simili casi si osservano.

Ma un argomento ancora più valido contro la teoria che tenderebbe ad ammettere una speciale dipendenza dei disturbi della memoria da lesioni del lobo prefrontale stanno quei casi nei quali malgrado gravi lesioni traumatiche dei lobi stessi non si osservarono alterazioni della memoria. E alle lesioni trauma

tiche noi siamo indotti ad attribuire il maggiore valore inquantochè devesi supporre che gli effetti delle medesime in generale restino più localizzati e circoscritti che non quando si tratti di lesioni di origine vascolare o di neoplasmi o di affezioni sifilitiche gommose anche poco estese, nelle quali, a causa della loro natura infettiva, sono sempre da presumere alterazioni e perturbamenti diffusi dei centri nervosi.

Marie e Béhague in vari casi di lesioni profonde dei lobi frontali causate da proiettili, sia che le medesime interessassero ambedue i lobi, o l'uno o l'altro indifferentemente, osservarono disturbi dell'orientamento spaziale in completa assenza di disturbi della memoria, dell'attenzione e dell'orientamento nel tempo.

Parimente Veraguth e Cloetta in un soggetto con estesa lesione del lobo frontale destro da frattura dell'osso soprastante, ad un esame condotto con i metodi più recenti di psicologia sperimentale trovarono che le funzioni psicosensoriali erano presso a poco integre. Allo stesso modo Ascenzi in un caso di vasta distruzione traumatica del lobo frontale destro non rinvenne disordini mentali al di fuori di una lieve diminuzione del potere immaginativo, di fantasia e d'intuito.

È vero che di fronte ai casi negativi stanno anche dei casi positivi nei quali in seguito a lesioni traumatiche dei lobi frontali furono osservati disturbi della memoria come quelli di Livison, Roncoroni, Bianchi (quest'ultimo riportato da Beduschi) ecc. Ma noi siamo di opinione che ai casi negativi convenga assegnare una importanza maggiore che ai casi positivi, nei quali può essere sempre invocato nella genesi dei disturbi mentali in generale e mnestici in particolare il concorso di altre cause locali o generali, ma agenti sull'organo cerebrale, come mutate condizioni cerebrali anatomiche e funzionali consecutive al trauma stesso, turbate condizioni circolatorie per concomitanti lesioni sclerotiche o di altra natura dei vasi cerebrali, intossicazioni esogene ed endogene ecc. Ci ammaestra in proposito il caso di Volland in cui pur essendo la lesione traumatica limitata al lobo frontale si produssero nulladimeno alterazioni gliali in tutta la corteccia.

Una importanza ancora maggiore ci sembra doversi attribuire a quei casi di tumore del lobo prefrontale che decorsero in modo latente senza dar luogo ad alterazioni psichiche, almeno salienti (casi di Senna, Babinski, Costantini ecc.). Nè potrebbe avere alcun serio valore l'obbiezione che alcuni di quei casi, che noi abbiamo chiamato negativi, riguardano tumori o lesioni di altra natura del lobo frontale destro, inquantochè se è vero che da talune osservazioni sembrerebbe risultare che le insufficienze psichiche consecutive a lesioni di detto lobo sono minori di quelle indotte da lesioni del lobo frontale sinistro, analogamente a quanto ha constatato Bianchi negli esperimenti di mutilazioni praticate sui lobi prefrontali delle scimmie (e noi stessi osservammo un caso di tumore di tal genere e prospettammo tale possibilità), tuttavia dobbiamo ricordare che in patologia tali differenze appaiono tutt'altro che costanti. Le osservazioni già citate di Marie e Béhague insegnano. Si è

pensato in simili casi anche a una funzione compensatrice da parte del lobo prefrontale del lato sano, ma se tale compenso potrebbe ammettersi in casi di individui ancora giovani e validi, difficilmente potrebbe concepirsi in casi di soggetti di età avanzata, nei quali si è già iniziato il processo di involuzione senile o di arteriosclerosi cerebrale col consecutivo difetto di nutrizione dei centri nervosi.

Sono appunto la variabilità e la incostanza delle alterazioni mentali quelle che hanno indotto Müller a negare che i tumori del lobo frontale siano capaci di produrre stati demenziali e ad affermare che il semplice ottundimento intellettuale possa essere messo in relazione con i neoplasmi di detta regione, laddove egli sostiene che le sindromi psicopatiche descritte dagli autori sono riferibili a momenti etiologici predisponenti congeniti o sono dovute a cause diverse che al tumore si associano come alcoolismo, arteriosclerosi, ecc. E per le stesse ragioni Niessl von Mayendorf giunge a conclusioni ancora più avanzate negando che malattie circoscritte del lobo frontale possano produrre, dal punto di vista funzionale, qualsiasi limitazione nel contenuto della coscienza, nell'attività della medesima o nella somma dei sentimenti che la eccitano.

Tornando al caso nostro, vediamo che cosa esso ci insegna in rapporto ai disturbi psichici. Dall'anamnesi risulta che i medesimi si iniziarono con una alterazione del carattere. Il paziente che per l'innanzi era stato sempre tranquillo, sebbene cupo e taciturno, divenne irritabile ed eccitabile, impetuoso e violento, facile a scoppi di ira per piccole contrarietà e talora anche senza al cun motivo con tendenze impulsive e pantoclastiche.

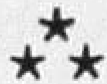
Alterazioni del carattere, tra le quali dominano spesso l'irritabilità, l'irascibilità, l'impetuosità, l'impulsività e la violenza, come nel nostro caso, sono state notate frequentemente dagli osservatori nei tumori dei lobi frontali e di esse fanno speciale menzione Giannelli, Schuster, L. Welt, Maggiotto ed altri. Ma le alterazioni del carattere, al pari degli altri disturbi mentali, non sono speciali dei tumori del lobo frontale. Giannelli stesso ricorda come modificazioni del carattere possano riscontrarsi non solo nei tumori del lobo frontale, ma altresì del corpo calloso. Knapp parimente mette in evidenza alterazioni del carattere del genere di quelle da noi ricordate nei tumori del lobo temporale ed altrettanto fa Hollander che le pone in rapporto con una lesione di ipotetici centri per alcuni principali istinti situati in detto lobo.

Così pure l'alterato stato intellettuale che rilevavasi nel nostro paziente si riduceva essenzialmente a un torpore gravissimo di tutti i processi intellettuali con qualche fenomeno di deficit. Mancavano però nel quadro psichico quei particolari disturbi della memoria che hanno indotto alcuni autori a parlare di sindrome di Korsakow e Stern di sindrome amnestica. Il difetto della memoria riducevasi più che altro a una grave difficoltà di rievocazione dei ricordi sia lontani che recenti; nè in modo speciale lesa risultava la capacità di fissazione.

Del resto quand'anche i disturbi psichici nel nostro paziente avessero assunto un colorito più spiccatamente demenziale, non per questo saremmo autorizzati ad attribuire ai medesimi un particolare nesso e significato in rap-

porto al tumore, data l'età senile del soggetto e l'arteriosclerosi cerebrale constatata anche al tavolo anatomico, dalle quali non potremmo prescindere nella interpretazione patogenetica dei disturbi stessi.

Da quanto è stato esposto innanzi sembra dunque potersi affermare che come la patologia dei lobi prefrontali non ha fornito fin qui argomenti decisivi in ordine alle speciali funzioni psichiche ai medesimi attribuite, così i disturbi mentali che si osservano nei neoplasmi che in tali lobi hanno la loro sede, non hanno nulla di speciale o di caratteristico non essendovi alterazione o sindrome psichica, compresa la moria e la sindrome amnestica, che non sia stata osservata in tumori di altre parti dell'encefalo. Nemmeno la dottrina che attribuisce ai disturbi mentali nei tumori dei lobi prefrontali una precoce comparsa nei confronti dei neoplasmi di altre zone cerebrali, è stata dagli studi di Pfeifer confermata, risultando dai medesimi che a tal riguardo i tumori dei lobi prefrontali occupano il quarto posto e tengono dietro ai tumori dei gangli centrali, del lobo temporale e del corpo calloso.



CASO II. — *Tumore originatosi dalla dura madre ed addentratosi nella parte antero-inferiore del lobo temporale e postero-inferiore del lobo frontale di sinistra.*

P. Vincenza, di anni 58, nata e domiciliata in Caprarola, tessitrice, analfabeta. Non risultano nel gentilizio malattie nervose o mentali. Nata a termine, da parto regolare, ha avuto sviluppo fisico e psichico normale. Maritata a 22 anni ha avuto sette figli dei quali cinque viventi e sani, due morti rispettivamente a sette e a nove anni per morbillo e broncopolmonite influenzale; nessun aborto. Non ha mai bevuto più di uno-due bicchieri di vino al giorno; niente liquori.

Di carattere buono, tranquillo; laboriosa, di umore abitualmente allegro.

L'attuale malattia si è iniziata verso la metà del giugno 1920. La paziente ha cominciato a mangiar poco; riempiva tutta la bocca di cibo che poi deglutiva lentamente e con difficoltà; parlava male tanto che talora non si riusciva a capire ciò che diceva; essa però comprendeva bene le domande che le venivano rivolte. Nello stesso tempo si notava in lei una debolezza generale; non aveva più la forza di lavorare e quando camminava barcollava.

Fin da principio si è lamentata di cefalea che veniva ad attacchi e non scompariva mai completamente tra una crisi e l'altra. Solo di rado ha accusato vertigine. Non ha avuto mai vomito, mai attacchi convulsivi o deliqui.

A poco a poco è diventata apatica; non si raccapezzava più nelle abituali faccende domestiche; si lamentava spesso che le vivande avevano cattivo sapore; non di rado avvertiva anche cattivo odore, come di zolfo bruciato. Negli ultimi tempi si è talvolta lamentata di dolori al petto sotto forma di crisi anginoidi o di crisi di angoscia accompagnate da dispnea.

Viene ricoverata al Manicomio Provinciale il 25 agosto 1920.

Status 29 agosto.

La ricoverata è tranquilla, apatica, abitualmente silenziosa; se però viene interrogata dalle infermiere, risponde, dimostrando di non comprendere sempre ciò che le medesime le dicono. Accusa cefalea e spesso si porta la mano alla fronte. Dice di vedere alle volte come delle ombre o delle nuvole o dei pupazzi; ode rumori e specialmente sente bussare alla porta e crede che bussino per lei onde invita l'infermiera ad aprire. Si lamenta che le vivande sono cattive ed anche quando non mangia dice di avvertire un sapore cattivo come di fiele.

Parimente avverte puzzo di zolfo bruciato, e sente dei vermi camminare sul suo corpo e talora li avverte nelle palme delle mani che serra fortemente. L'umore è indifferente: facile però, se pur fugace, è l'emotività.

Interrogata dal relatore dimostra torpore attentivo, lentezza di percezione e di associazione; non sempre comprende le domande che le vengono rivolte. Parla poco e si esprime con difficoltà e stenta a trovare le parole adatte, talora anche storpia e deforma le parole o dice una parola per un'altra (parafasìe). La ripetizione delle parole udite di solito è corretta. Dice di chiamarsi P. Vincenza; non ricorda se ha 56 o 58 anni, è di Caprarola, e fa la tessitrice. Sa di essere in un ospedale, ma ne ignora gli attributi specifici. Sa che siamo in estate, ma non saprebbe dire se in luglio o in agosto. Riconosce gli attributi delle persone a lei vicine (medico, suora, infermiera). Dice di essere entrata già da alcune settimane, laddove non sono che pochi giorni, e non rammenta affatto le circostanze relative al suo internamento (con quale mezzo è venuta, chi l'ha accompagnata, ecc.). Del pari non ricorda chi è venuto a trovarla ieri (i parenti), che cosa ha mangiato questa mane e ieri sera.

Invitandola a ripetere dopo 30'' quattro parole bisillabe, ne ripete solo una; così non riesce dopo lo stesso tempo a ripetere numeri superiori a due cifre.

Ha marito con cinque figli viventi, due morti e di tutti ricorda il nome sebbene con grande stento.

Ha conoscenza della sua malattia e dello stato della sua impotenza in quanto che dice di aver male al cervello, che le duole da lungo tempo, e di non essere in grado di lavorare più.

L'esame obiettivo fa rilevare:

Condizioni generali di nutrizione buone.

Polso 72, ritmico, pressione normale.

Esame degli organi toracici e addominali negativo. Urine non contenenti albumina o glucosio.

Oculomozione normale. Notansi peraltro di tanto in tanto lievi scosse nistagmiformi orizzontali di ambedue i bulbi oculari.

Valida la costrizione delle rime palpebrali.

Le pliche naso-labiali sono ugualmente rilevate; però nell'atto di mostrare i denti la metà destra della faccia si muove meno della sinistra.

La lingua viene bene protrusa, mossa in tutti i sensi e non è deviata. Non disartria. Deglutizione difficile, più per i solidi che per i liquidi.

Movimenti passivi e attivi del capo normali.

I movimenti passivi degli arti superiori oppongono una resistenza alquanto maggiore della norma e più a destra. Gli attivi sono tutti possibili, compresi i fini movimenti delle dita; notasi però che a destra taluni movimenti sono meno completi che a sinistra: così il braccio viene a destra sollevato un po' meno che a sinistra.

La forza muscolare misurata col dinamometro è a destra minore che a sinistra:

d = 5, 5, 4; s = 8, 8, 8.

Nei movimenti passivi degli arti inferiori la resistenza è alquanto aumentata. I movimenti attivi peraltro sono tutti possibili e completi. Andatura barcollante con tendenza di cadere verso destra.

La paziente non riesce a mettersi nella posizione di Romberg per le notevoli oscillazioni del tronco. Tali oscillazioni, sebbene in grado minore, persistono quando la paziente è seduta sul letto.

Non asinergia nè adiadococinesi.

Riflessi. Vivaci i periostei e tendinei degli arti superiori sia a sinistra che a destra.

Vivaci del pari i rotulei e gli achillei.

Non clono della rotula o del piede. Babinski a destra costante, incostante a sinistra. Conservati i cremasterici, gli epigastrici e gli addominali, come pure i corneo-congiuntivali.

La sensibilità tattile, dolorifica e termica, la batiestesia e la pallestesia sono conservate. Normale del pari il senso stereognostico.

La craniopercussione è vivamente dolorosa in corrispondenza della regione temporale sinistra. L'acuità visiva saggiata con le tavole di Snellen risulta normale. Non esiste emianopsia.

L'acuità uditiva è conservata da ambedue i lati; a cinque metri di distanza la paziente percepisce bene la voce afona per parole di ogni tonalità. Rinne fisiologico. Weber non unilateralizzato.

L'esame dell'olfatto e del gusto non dà risultati costanti e attendibili.

Puntura lombare. Fueriesce liquido a getto (aumento di pressione), limpido. Pleocitosi assente. Prova di Nonne-Apelt debolmente positiva. Reazione di Wassermann negativa.

Negativa ancora la reazione di Wassermann per il siero di sangue.

Status 31 agosto. — Dal pomeriggio di ieri la paziente è in sopore; chiamata non risponde; solo raramente sussurra come risposta « mi sento male ». Giace sul fianco sinistro. Non deglutisce affatto. Palpebre abbassate. Lente oscillazioni orizzontali dei globi oculari.

Non si riscontra resistenza abnorme nei movimenti passivi. Riflessi rotulei debolissimi.

Molto debole anche l'achilleo sinistro; il destro è abolito. A destra Babinski costante; a sinistra incostante. Non si provocano i cremasterici, gli addominali e gli epigastrici. Riflesso corneo-congiuntivale debole, più a destra che a sinistra. Reazione agli stimoli dolorifici ritardata.

Polso 60. Respiro 20. Temp. 38.

1° settembre, ore 4, morte.

Data la fine rapida ed impreveduta non si potè fare l'esame oftalmoscopico, come era nostro intendimento.

Autopsia (24 ore *post mortem*).

Aperta la scatola cranica, allorchè si solleva l'encefalo, in corrispondenza della fossa cranica anteriore e media si scorge un tumore situato nello spessore della sostanza cerebrale fortemente aderente alla dura madre, tanto che per asportarlo insieme con il cervello si deve incidere la dura tutto intorno al tumore.

Asportato l'encefalo e guardato dalla base, il tumore appare situato nella massa cerebrale tra la parte anteriore del lobo temporale e la superficie orbitale del lobo frontale di sinistra (v. fig. 2). Esso viene senza difficoltà asportato e separato dalla sostanza cerebrale; è ben delimitato, rotondeggiante, della grandezza di una mela, di consistenza dura, superficie bernoccoluta, del peso di gr. 40; non si riesce a staccare il medesimo dal frammento di dura madre asportato con esso.

Lo spazio già occupato dal tumore nella massa encefalica si presenta come una nicchia del diametro antero-posteriore di 5 cm., trasversale massimo di 4 cm., della profondità di 3 cm.

L'area occupata da tale escavazione interessa: 1) la parte anteriore della seconda e terza circonvoluzione temporale, la quale parte è atrofizzata quasi completamente tanto per quanto riguarda la sostanza grigia che la bianca. La prima temporale è respinta in alto e assottigliata. Compressa è anche l'estremità anteriore del lobulo fusiforme e del giro dell'ippocampo. 2) La frontale 3ª nella sua porzione orbitale, della quale non rimane che un piccolo strato in prossimità della parte esterna del giro triraggiato. La porzione triangolare è compressa e in parte atrofizzata nella parte antero-inferiore.

Il fondo dell'escavazione è rappresentato dall'insula la quale è compressa e in parte atrofizzata.

In un taglio frontale, praticato immediatamente al davanti al ginocchio del corpo calloso, nulla si osserva di speciale.

In un taglio frontale, praticato a livello dell'estremità anteriore del polo temporale, si osserva che tutte le formazioni dell'encefalo dell'emisfero sinistro sono respinte verso destra tanto che la testa del nucleo caudato si vede sporgere nel corno anteriore del ventricolo laterale fino a raggiungere la linea mediana. Si osserva, inoltre, che la porzione orbitale della terza circonvoluzione frontale sinistra è completamente distrutta; la porzione triangolare è enor-

memente ridotta, specie nel suo asse midollare; ridotto pure, sebbene in grado molto minore, è il piede della stessa circonvoluzione. La parte anteriore dell'insula appare anche essa molto ridotta.

In un taglio frontale praticato dietro il bordo posteriore dell'escavazione, corrispondente subito al di dietro del chiasma dei nervi ottici, si nota, come nel taglio precedente, che tutte le formazioni dell'emisfero sinistro sono respinte verso destra così che il terzo ventricolo non è rappresentato che da una stretta fessura ed il ventricolo laterale è considerevolmente ristretto. L'insula appare sempre ridotta. Notevolmente ridotte sono la prima, seconda e terza

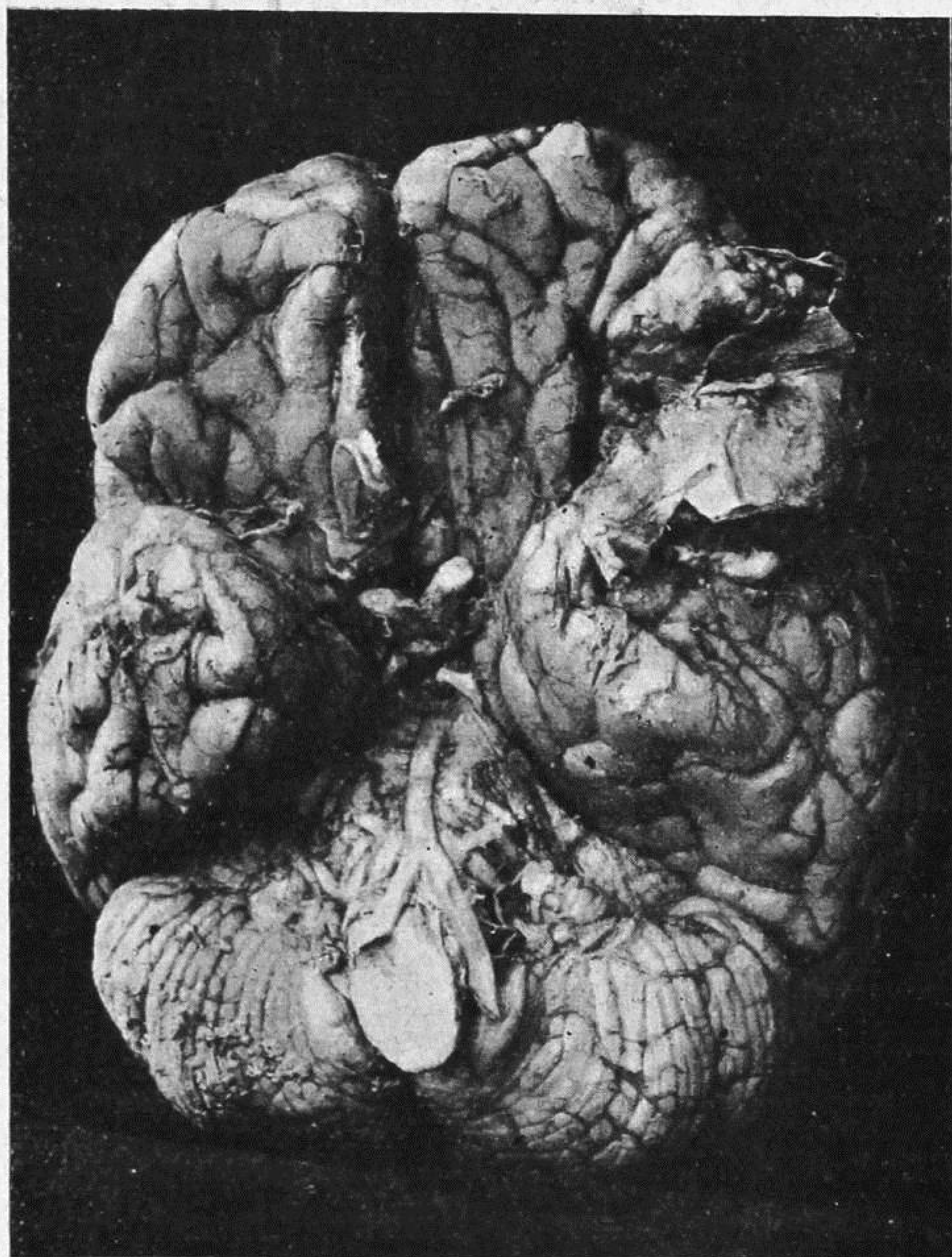


Fig. 2. — Caso II.

circonvoluzione temporale di sinistra, del lobulo fusiforme, come pure tutto l'asse midollare corrispondente all'*uncus*.

Per divieto della famiglia non si può proseguire l'autopsia.

L'esame microscopico del tumore fa rilevare la struttura di un endotelioma.

Epicrisi. — Trattasi dunque di un tumore originatosi dalla dura madre ed addentratosi nella massa cerebrale nella quale si era scavato una profonda nicchia a spese della parte anteriore della seconda e terza circonvoluzione temporale e della porzione orbitale della terza frontale di sinistra, mentre la parte triangolare ed opercolare della medesima, la prima temporale, la estremità anteriore del lobulo fusiforme e del giro dell'ippocampo e l'insula venivano compresse ed in parte atrofizzate.

Il tumore si era manifestato *intra vitam* con crisi di intensa cefalea, difficoltà nella deglutizione, debolezza generale, apatia, andatura barcollante, disturbi della parola, talora vertigine, disturbi nella sfera sensoriale olfattiva e gustativa sotto forma di cattivo odore come di zolfo bruciato, cattivi sapori, crisi anginoidi e di angoscia con dispnea.

Ricoverata la paziente al Manicomio Provinciale circa due mesi e mezzo dopo l'inizio della malattia, si constatarono i seguenti sintomi: nistagmo orizzontale, disfagia, lieve tetraspasmo, paresi facio-brachiale destra e fenomeno di Babinski costante allo stesso lato, incostante al lato sinistro, andatura barcollante con tendenza a cadere verso destra, grave Romberg, cranio-percussione dolorosa in corrispondenza della regione temporale sinistra. A carico della favella si notava riduzione del patrimonio verbale e difficoltà di espressione con parafasie, ripetizione delle parole per lo più corretta, difficoltà di comprendere le domande.

Dal lato psichico si osservava: apatia, torpore di tutti i processi intellettuali; difetto di memoria immediata e recente, disorientamento nel tempo, allucinazioni visive (ombre e pupazzi), uditive (rumori, colpi alla porta), tattili (vermi camminanti sul corpo), olfattive (puzzo di zolfo bruciato), illusioni e allucinazioni gustative (cibi cattivi, sapore di fiele). La puntura lombare fece rilevare: aumento di pressione, prova di Nonne-Apelt debolmente positiva.

La reazione di Wassermann riuscì negativa sia per il sangue che per il *liquor*. Dopo alcuni giorni dacchè la paziente era ricoverata al Manicomio, cadde improvvisamente in coma e morì nello spazio di circa 36 ore. La fine rapida ed impreveduta della paziente ci impedì di completare le ricerche, sopratutto con l'esame oftalmoscopico.

Non è nostro intendimento di diffonderci sulla sintomatologia dei tumori del lobo temporale, tanto più che della medesima ci siamo occupati in una pubblicazione di recente data; e dei sintomi dei tumori del lobo frontale abbiamo parlato, sia pure in modo breve, nella illustrazione del precedente caso. Vogliamo semplicemente mettere in rilievo alcune particolarità che il caso presentava.

Abbiamo visto che nella paziente, tra i sintomi generali, il primo a comparire fu la cefalea alla quale tennero dietro i disturbi psichici e la vertigine. Tali fenomeni, i primi due specialmente, sono abituali nei tumori sia del lobo frontale che del temporale, sia che i medesimi abbiano origine, come nel nostro caso, dalle meningi, sia dai componenti il tessuto nervoso.

E i sintomi generali, tutti o in parte, non sogliono mancare nemmeno nei tumori fronto-temporali, sebbene si conoscano casi nella letteratura, nei quali essi difettarono completamente (casi di James e di Petrina) o quasi completamente (caso di Ziveri) o furono molto tardivi (caso di Devic e Gauthier).

Un fatto degno di nota invece ci sembra la completa assenza di attacchi epilettici o di equivalenti per tutto il decorso della malattia. È noto, infatti, come alcuni autori, e tra di essi specialmente Astwazaturow, abbiano messo in evidenza la particolare frequenza con la quale si svolge l'epilessia nei tumori del lobo temporale non solo sotto forma di attacchi convulsivi ma anche di speciali stati simili agli stati sognanti e di veri equivalenti psichici. Astwazaturow, rievocando in proposito gli ipotetici rapporti che sono stati discussi tra epilessia e corno di Ammone, propende a ritenere che in una lesione di questo debba essere ricercata la ragione dei fenomeni epilettici nei tumori del lobo temporale. E a tale ipotesi si è avvicinato anche Steinert.

Ma, a parte tutte le critiche che sono state mosse alla teoria che vorrebbe stabilire rapporti genetici tra corno d'Ammone ed epilessia in generale, e rimanendo sempre nel campo della patologia dei tumori del lobo temporale, è da ricordare come nella letteratura esistano non pochi casi di neoplasmi temporali nei quali, malgrado gravi alterazioni del corno d'Ammone, non furono mai constatate in vita crisi epilettiche (casi di Bartels, Mingazzini, Bruns, Ackermann, Pellizzi ed altri).

Knapp, invece, rilevando la costanza con la quale egli ha constatato la epilessia nei tumori interessanti il polo temporale, e ricordando in proposito anche i casi di Jakson e Beevor, Janus, Kaplan e di altri osservatori, mostra di volere assegnare a detta regione una speciale importanza nella genesi della epilessia. Occorre però ricordare che di fronte ai casi positivi stanno i negativi, come quelli di Pfeifer, Lücken, Mingazzini, Artom, ai quali può essere aggiunto anche il nostro, nel quale malgrado la distruzione del polo temporale non insorsero mai in vita crisi epilettiche di sorta.

I disturbi psichici presentati dalla paziente consistevano, come abbiamo visto, in un rallentamento di tutti i processi intellettuali, con difetto della memoria recente e di fissazione, disorientamento nel tempo, apatia. Fin qui dunque nulla di speciale. Sono disturbi i quali vengono frequentemente ricordati dagli autori nei tumori cerebrali non solo del lobo temporale ma di altre zone cerebrali come lobo frontale, corpo calloso, ecc. E ciò è in armonia con le conclusioni alle quali è giunto Artom in base alla casistica da esso raccolta di tumori temporo-frontali, secondo le quali questi decorrono senza alterazioni psichiche particolari.

Qualche parola invece ci sembrano meritare i disturbi sensoriali i quali spiccavano sopra tutti nel quadro psichico. Abbiamo visto che i primi a comparire furono i disturbi psicosensoriali olfattivi e gustativi; ai quali si aggiunsero poi le allucinazioni uditive, visive e tattili.

Ci sembra opportuno ricordare che nel lobo temporale fisiologi e patologi localizzano non solo il centro uditivo comune e il centro verbo-acustico (lobo temporale sinistro), ma anche il centro dell'olfatto e del gusto. Però, mentre i più sono d'accordo nell'ammettere che il centro olfattivo ha sede nel giro dell'ippocampo e nel corno d'Ammone, molto più incerta appare invece la sede del centro gustativo che Ferrier pone in una zona contigua o almeno molto vicina all'olfattiva, Flechsig nella parte anteriore del giro fornicato e Bechterew nel territorio delle circonvoluzioni dell'insula e dei giri centrali per i muscoli linguali, della masticazione e della deglutizione.

Le allucinazioni e le illusioni uditive, olfattive e gustative vengono non raramente ricordate e rilevate dagli autori nei tumori del lobo temporale. Le medesime possono comparire isolatamente o anche insieme in uno stesso caso sia in rapporto con l'insorgenza di attacchi epilettici, vertiginosi o di semplice perdita di coscienza, di stati confusionali, sia indipendentemente da tali crisi. Ricordiamo gli *uncinate fits* di Hughlings Jakson e di Purves Stewart che si differenziano dall'epilessia volgare appunto per la comparsa di un'aura olfat-

toria e gustativa. Alle allucinazioni dell'olfatto e del gusto, che ne costituiscono gli attributi essenziali, Oppenheim aggiunse disturbi sensoriali acustici.

Casi di accessi convulsivi iniziantisi con aura olfattiva furono descritti da vari autori. Ricordiamo quelle di Jakson e Beevor (odore disgustoso, indescrivibile), Kennedy (odore di fumo di tabacco), Marcus (odore dolciastro disgustoso), Pacetti (odore molto sgradevole), Biro (odore ripugnante), ecc. Allucinazioni gustative esistevano in un caso di Pfeifer (gusto singolare); uditive nei casi di Marcus, Ulrich, Kutzinski, Bleier; gustative e olfattive in un caso di Kennedy (odore nauseabondo e sapore di inchiostro); uditive e olfattive nei casi di Siebert (odore ripugnante e voci) e di Buzzard (suono di piano accompagnato da odore disgustoso); uditive e gustative in un altro caso di Buzzard (sensazione prolungata di cattivo gusto con suono di campane).

Schuster su 44 casi di neoplasmi del lobo temporale ha dimostrato allucinazioni dell'udito sei volte. Knapp parimente nei suoi casi ha riscontrato frequenti i disturbi psicosensoriali dell'udito. Egli afferma per altro che i malati criticano sempre i loro disturbi e non si arriva mai ad una sistematizzazione e a una psicosi allucinatoria.

Talora i disturbi allucinatori sono anche visivi. Così in un paziente di Kennedy si verificavano attacchi epilettici preceduti da senso di suono di campana, visione di una brutta donna e cattivo odore. Allucinazioni visive sotto forma di aura furono rilevate da Jakson e Stewart. Secondo Pfeifer tra i disturbi psicosensoriali, le allucinazioni visive sarebbero le più frequenti, mentre secondo Knapp sarebbero rare.

Ai disturbi sensoriali uditivi, olfattivi e gustativi gli autori assegnano un valore diagnostico molto maggiore che ai visivi e riferiscono i primi a una eccitazione diretta esercitata dal tumore sui centri corticali rispettivi o sulle corrispondenti vie di proiezione; spiegano i secondi con un'azione di vicinanza sul lobo occipitale.

Ma diverso è il valore che gli autori medesimi attribuiscono alle allucinazioni dell'udito, dell'olfatto e del gusto nei confronti tra loro. Pfeifer ritiene importanti le allucinazioni acustiche, che anche Oppenheim dichiara non prive di valore, mentre lo stesso mette in dubbio quello delle olfattive. Linde va ancora più in là e assegna uno scarso valore alle prime e un valore ancora minore alle seconde. Giannelli giudica importanti gli acusmi, poco gli osmeni e le allucinazioni gustative.

Certamente l'importanza dei disturbi sensoriali in discorso, quali sintomi specifici di sede nei tumori del lobo temporale diminuisce molto quando si rifletta che i medesimi sono stati riscontrati o isolati o in vario modo riuniti in casi di epilessia essenziale (Kutzinski, Gowers) o in tumori di altre parti dell'encefalo. Così Lockemann e Westpfal descrissero allucinazioni olfattive in un caso di tumore del lobo frontale. Oppenheim constatò allucinazioni olfattive e gustative in un caso di tumore del lobo parietale. D'altro canto bisogna anche ricordare che in molti casi di tumore del lobo temporale disturbi sensoriali di qualsiasi genere sono affatto mancati e che in non pochi casi, anche quando il tumore occupava la superficie sfenoidale del medesimo, non com-

parvero allucinazioni o illusioni olfattive e gustative. Un caso di tal genere osservammo e facemmo noto anche noi. Si comprende quindi come alcuni non attribuiscono a detti disturbi alcun valore o un valore molto relativo e come Bruns abbia potuto dire che in siffatto argomento tutto poggi ancora sull'incertezza.

Nel nostro caso, come abbiamo detto sopra, le allucinazioni furono plurisensoriali: olfattive, gustative, uditive, visive e tattili. Facciamo anzi rilevare che allucinazioni tattili, per quanto è a nostra conoscenza, non sono state fin qui notate nei tumori del lobo temporale, ma ad esse non sapremmo assegnare alcun particolare significato vuoi diagnostico che patogenetico. Diremo anzi di più. Se nel nostro caso alle allucinazioni olfattive e gustative parrebbe sulle prime doversi assegnare uno speciale valore, poichè furono tra i primi disturbi a comparire nel quadro clinico, il fatto di essersi aggiunte poi non solo allucinazioni uditive ma anche visive e tattili, ne diminuisce molto, a parer nostro, l'importanza come sintomi di sede.

Tra i sintomi di sede invece dei tumori del lobo temporale certamente i più importanti per il loro preciso significato sono i disturbi verbo-acustici. Come è noto, i fenomeni afasico-sensoriali che si osservano nei neoplasmi del lobo temporale (sinistro) vanno dalla semplice parafasia, che Knapp considera come il segno più sensibile di una lesione della zona di Wernicke, all'afasia sensoriale volgare, all'afasia acustica transcorticale, all'afasia amnestica nei suoi vari gradi. E quando un tumore oltre il lobo temporale occupa anche il frontale (sempre di sinistra) ai sintomi afasico-sensoriali possono aggiungersi anche gli afasico-motori per lesione del centro di Broca. Però se si scorre la letteratura dei tumori temporo-frontali si scorge che nel quadro sogliono prevalere i disturbi fasico-sensoriali (casi di Devic e Gauthier, Scholtens, Pfeifer, Henschen, Janus, ecc.) il che può rendere molto incerto il giudizio diagnostico circa la partecipazione alla lesione del lobo frontale.

Anche nel nostro caso, sebbene la zona verbo-motoria sia risultata evidentemente compromessa, tuttavia prevalsero nel quadro clinico i disturbi fasico-sensoriali. Vi era infatti difficoltà di comprensione delle domande, parafasia nel linguaggio spontaneo, corretta per lo più la ripetizione delle parole udite: tutto cioè parlava per una afasia sensoriale a tipo transcorticale. Solo vi era da riflettere che gli individui affetti da afasia sensoriale sogliono essere verbosi, mentre la nostra paziente non lo era; il suo patrimonio verbale era inoltre ridotto ed essa si esprimeva con difficoltà, il che induceva a pensare che oltre a una lesione della zona di Wernicke, esistesse anche una lesione della zona motorio-fasica. Tuttavia rimaneva sempre la presunzione legittima che tutto ciò potesse dipendere da un disturbo mnestico poichè la paziente, mentre si esprimeva con difficoltà, era invece capace di ripetere, per lo più correttamente, le parole udite.

Un altro disturbo degno di essere rilevato sono le crisi anginoidi e di angoscia accompagnate da dispnea dalle quali la nostra paziente era assalita. Un caso simile fu pubblicato da Mingazzini e riguardava un malato affetto da neoplasma della parte anteriore del giro dell'ippocampo, nel quale la malattia si

iniziò con senso di angoscia e polipnea tanto che in sulle prime fu fatta diagnosi di *angina pectoris*. Si aggiunsero però presto altri disturbi nervosi che chiarirono la diagnosi. Sensazioni di soffocazione furono segnalate da Edinger in un caso di melano-sarcoma del lobo temporale destro; accessi di dispnea con rossore da Sterling in un caso di tumore della superficie basale del lobo temporale destro.

La origine di tali disturbi è quanto mai oscura e noi segnaliamo solo i fatti senza attribuire ai medesimi alcun speciale valore diagnostico poichè nella copiosa serie di casi di tumore del lobo temporale esistente nella letteratura, simili disturbi vengono notati assai raramente. Hughlins Jakson e Beevor, partendo dalle esperienze di Spencer, che potè provocare arresto respiratorio mediante la stimolazione dello spazio perforato anteriore subito vicino all'*uncus,* hanno tentato di spiegare i fenomeni di asfissia degli *uncinate fits* ammettendo una scarica che partendo dal *gyrus uncinatus* leso, correrebbe verso il centro corticale della respirazione donde per effetto dello stimolo si svilupperebbe un'azione inibitoria sul centro respiratorio bulbare. Ma, come giustamente fa osservare Artom, se la genesi di tali disturbi respiratori fosse quella immaginata dai citati autori non si capirebbe perchè siffatti disturbi siano così rari nei tumori del lobo temporale che interessano l'*uncus*: d'altra parte resterebbe senza spiegazione il caso di Mingazzini in cui l'*uncus* era indenne.

Non ci soffermeremo a parlare della mono-paresi facio-brachiale controlaterale che si osservava nella nostra paziente in quanto che paresi o paralisi di uno o di ambedue gli arti del lato opposto al tumore, con o senza partecipazione del facciale, sono comuni nei tumori del lobo temporale qualunque ne sia la zona da essi occupata.

La nostra attenzione invece deve essere richiamata da un altro gruppo di sintomi che nel loro insieme potremo definire bulbo-cerebellari, rappresentati da disfagia, andatura barcollante, fenomeno di Romberg, nistagmo. Ricordiamo che i primi due disturbi furono con la cefalea e i disturbi fasici i primi fenomeni ad apparire nella scena, fatto non frequente a verificarsi nei tumori del lobo temporale, nei quali se i sintomi bulbari e cerebellari, specialmente, non sono rari, tuttavia essi sogliono comparire nel quadro clinico solo tardivamente.

L'insieme dei sintomi bulbo-cerebellari e la precoce comparsa di alcuni di essi ci inducevano a ritenere che il neoplasma avesse la sua sede nella parte posteriore del lobo temporale piuttosto che nella parte anteriore in modo da far risentire più facilmente e più precocemente gli effetti della compressione sul ponte, sul bulbo e sul cervelletto. In favore di una tale ipotesi (compressione del ponte) stava anche la ipertonia che, sebbene prevalente negli arti del lato opposto al tumore, tuttavia colpiva anche gli arti del lato omologo, associata ad un Babinski bilaterale, costante in un lato, incostante nell'altro. È vero che mancavano totalmente paralisi oculari, la cui presenza rappresenta la regola nei tumori della parte posteriore del lobo temporale (Mingazzini), ma tale mancanza non poteva infirmare un tale concetto diagnostico in quanto che

le paralisi stesse non sono costanti nei tumori di detta zona e noi stessi pubblicammo una osservazione di tal genere.

Questo caso conferma quanto già dicemmo in un precedente lavoro, come non si possono dettare regole fisse nella sintomatologia dei tumori del lobo temporale in rapporto alla speciale zona da essi occupata, ma dobbiamo spesso limitarci alla diagnosi generica di tumore di detto lobo e, come vedemmo nel lavoro testè ricordato, nemmeno ciò è sempre possibile.

BIBLIOGRAFIA.

ACKERMANN. *Casuistische Beiträge zur Diagnose der Hirntumoren.* Deutsche Med. Woch., n. 22-23, 1893.

ARTOM. *I tumori del lobo temporale.*

ASCENZI. *Effetti fisiopatologici consecutivi alla lesione traumatica del lobo prefrontale destro nell'uomo.* Riv. di Pat. nerv. e ment., vol. XVI, fasc. 11, 1911.

ASTWAZATUROW. *Epilepsie bei Tumoren des Schläfenlappens.* Monatsschr. f. Psych. u. Neurol., Bd. XXIX, S. 342.

BABINSKI. *Deux cas de tumeur cérébral du lobe frontal.* Revue neurol., 1909, p. 665.

BARTELS. *Myxosarcom des linken Scläfenlappens usw.* Neurol. Centralbl., Bd. XXI, S. 632, 1902.

BEDUSCHI. *La sindrome d'amnesia post-apoplettica.* Il Cervello, annoI, n. 2.

BIANCHI. Atti del I Congresso Ital. di Neur., Napoli, 1908; La meccanica del cervello, 1920.

BIRO. *Die Hirntumoren,* ecc. Deutsche Zeitschr. f. Nervenh., Bd. XXXIX, S. 377.

BLEIER, DINOLT e BRUNNER. *Ueber einen Cysticercus im rechten Schäfenlappen.* Wien. Klin. Woch., n. 21, 1918.

BRISSAUD. Traité de médecine, 1894.

BRUNS. *Die Geschwülste des Neuvensystems.* Berlin, 1908. Neurol. Centralbl., 1898, 1905.

BUZZARD. Lancet, June 30, 1906.

COSTANTINI. *Tumore del centro ovale del lobo prefrontale destro.* Riv. Ital. di Neur., Psich. ed Elettr., vol. V, fasc. 4. — *Tumore della faccia interna dei lobi prefrontali* ecc. Riv. di Patol. nerv. e ment., anno XVIII, fasc. 12, 1913. — *Sui tumori del lobo temporale.* Policlinico, Sez. med., anno 1921.

DEVIC e GAUTHIER. Arch. Gén. de méd., 1900, p. 736.

DURET. *Les tumeurs de l'encéphale.* Paris, 1905.

EDINGER. Arch. f. klin. Med., Bd. LXXIII, p. 300, 1901.

FERRIER. *Functions of the Brain,* 1886.

FLECHSIG. Atti del Congresso internazionale di psicologia, Roma, 1905.

GIANELLI. *Gli effetti diretti ed indiretti dei neoplasmi encefalici sulle funzioni mentali.* Policlinico, 1897, Sez. med., p. 301.

GIANNULI. *Tumore del centro ovale del lobo prefrontale destro.* Riv. di patol. nerv. e ment., vol. XXI, fasc. 4, 1916. — *Sui tumori del lobo temporale.* Ibid., anno XX, fasc. 12, 1905.

GOLTZ. *Ueber die Verrichtungen des Grosshirns,* 1811.

GOWERS. Centralbl. f. med. Woch., 1878, S. 562. Brain, March 1910.

HOLLANDER. *The mental symptoms of brain diseases.* London, 1910.

HENSCHEN. Citato da ARTOM.

HITZIG. *Untersuchungen über das Gehirn,* 1904.

JAKSON and BEWOR. Brit. med. Journ., 1888 e Brain, 1889.

JAKSON and STEWART. *Epilepsie attacks with a warming of a course sensation of smell and with an intellectual aura,* etc. Brain, 1899.

JANUS. *Zur Kasuistik der Släfenlappentumoren.* Inaug. Dissert., Kiel, 1911.

JASTROWITZ. *Beiträge zur Lehre von der Localisation u. s. w. Sitzungsber des Vereins f. innere Medizin.* Berlin, 1888. Deutsche med. Woch., 1888, n. 5-8.

KAPLAN. *Ueber psychische Erscheinungen bei einem Falle von Tumor des Schläfenlappens.* Allg. Zeitschr. f. Psych., Bd. 54, S. 957, 1898.

KENNEDY. *The symptomatology of temporosphenoidal tumors.* Arch. of int. med., Sept. 1911.

KNAPP. *Die Geschwülste des rechten und linken Schläfenlappens.* Wiesbaden, 1905. — *Die tumoren des Schläfenlappens.* Zeitschr. f. die ges. Neurol. u. Psych., Bd. 24, S. 226.

KUTZINSKI. *Ueber Geruchshalluminationen.* Med. Klin., 1912, n. 10, S. 394.

LIVISON. *Un cas de lésion du lobe frontal gauche*. Bibl. f. Lager, p. 376, 1908. Recens. in Revue neurol., p. 1271, 1909.
LINDE. *Hemianopsie auf einem auge mit Geruschshalluginationen*. Monatschr. f. Psych. u. Neurol., Bd. VII, S. 44, 1900.
LOCKEMANN e WESTPHAL. Cit. da ARTOM.
LÜCKEN. *Zur Diagnose und Symptomatologie der Tumoren des rechten Schläfenlappens*. Inaug. Dissert, Kiel 1909.
MAGGIOTTO. *Tumori cerebrali con speciale riguardo ai sintomi psichici*. La Clinica Medica, 1996.
MARCUS. *Epilepsie mit Geruschaura*. Deutsche Zeitschr. f. die Ges. Neur. u. Psych., Bd. XXXI, 1915.
MARIE et BÉHAGUE. *Syndrome de désorientation dans l'espace consecutif aux plaies profonder du lobe frontal*. Revue neurol., 1919, n. 1.
MEYNERT. *Klinische Vorträge über Pychiatrie*. Wien, 1890.
MINGAZZINI. *Neue klinische und anatonisch-pathologische Studien ueber Hirngeschwülste und Abzesse*. Arch. f. Psych., Bd. 56. — *Sui tumori del lobo temporale sinistro e dell'angolo ponto-cerebellare*. Riv. di pat. nerv. e ment., 1911. — *Nouvelle contribution à la séméiologie des tumeurs de zones déterminées du lobe temporale*. Revue neurol., 1914. — *Anatomia clinica dei centri nervosi*. II Ed., Torino, 1913.
MINGAZZINI e POLIMANTI. *Physiologie effect following successive ablation of one frontal lobe and one cerebellar hemisfere*. Journal of mental Pathologg., vol. 8, n. 4.
MUELLER. *Kritische Beiträge zur Frage nach der Beziehungen des Stirnhirns zur Psyche*. Allgem. Zeitschr. f. Psych., Bd. LIX, S. 830.
MUNK. *Ueber die Functionen des Grosshirnrinde*. 1890.
MURRI. Lezioni cliniche, 1905-07.
NIESSL v. MAYENDORFF. *Kasuistische Mitteilungen zur Pathologie des Stirnhirns*. Arch. f. Psych., Bd. XLIII, S. 1173.
OPPENHEIM. *Die Geschwülste des Gehirns*. II Aufl., 1912.
PACETTI. *Contributo alla patologia dei tumori cerebrali*. Policlinico, S. M., 1896, p. 64.
PELLIZZI. *Contributo all'istologia e alla patogenesi dei tumori del tessuto nervoso*. Riv. Sper. di Freniatria, 1901, fasc. 3-4.
PETRINA. Cit. in *Bernhardt-Hirngeschwülste*, 1881.
PFEIFER. *Psychische Störungen bei Hirntumoren*. Arch. f. Psych., Bd. 47, S. 558, 1910.
POGGIO. *Diagnosi di sede dei tumori intracranici*. Torino, 1909.
RONCORONI. *Lesione del lobo frontale sinistro*. Archivio di Psichiatria, vol. 28, 1906. — *Le funzioni dei lobi prefrontali*, ecc. Riv. di Patol. nervosa e mentale, 1911.
SCHOLTENS. *Twee gewellen van transcorticale sensoriale aphasie*, ecc. Psych. en neurol., Bladen, 1908. Rif. in Neurol. Centralbl., Bd. 22, S. 905, 1904.
SCHUPFER. Cit. da MINGAZZINI in « Anatomia clinica dei centri nervosi », 2ª ed., Torino, 1913, p. 707.
SCHUSTER. *Ueber psychische Störungen bei Hirntumoren*. Stuttgart, 1902.
SENISE. *Contributo alla conoscenza della sindrome d'amnesia post-apoplettica*. Il Cervello, anno II, n. 5, 1923.
SENNA. *Sopra la diagnosi dei tumori cerebrali*. Gazz. degli Osped. e delle Clin., anno XXIX, p. 273.
SIEBERT. *Hirntumor mit Geruchstäuschungen*. Monatsschr. f. Psych. u. Neur., Bd. VI, S. 781.
STEINERT. *Epilepsie und Gliom*. Arch. f. Psych., Bd. 46, H. 3, S. 1090.
STERLING. *Ueber die psychische Störungen bei Hirntumoren*. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych., Bd. XII, S. 147, 1912.
STERN. *Die psychische Störungen bei Hirntumoren u. s. w.* Arch. f. Psych., Bd. 54, 1914.
ULRICH. *Ueber einen Tumor im rechten Temporalhirn*. Deutsche Zeitschr. f. Nerversch., Bd., XL, S. 1, 1910.
VERAGUTH u. CLOETTA. *Klin. u. experim. Beobachtungen an einem Fall von traum. Lesion des rechten Stirnhirns*. Deutsche Zeitschr. f. Nerv., 32, 1907.
VOLLAND. *Casuist. Beiträg zu den traum. Rindendefekt der Stirn und Central Wuidungen*. Arch. f. Psych. w. Nervenkrank. ,1908.
WELT. *Ueber Kharakterveränderungen des Menschen infolge von Lesion des Stirnhirns*. Deutsche Arch. f. klin. Med., 1888.
ZIVERI. *Sopra un caso di tumore dei lobi frontale e temporale destri*, ecc. Riv. di Patol. nerv. e ment., vol. XXIII, p. 286, 1918.

II.

OSPEDALE CIVILE DI PADOVA — DIVISIONE MEDICA
diretta dal primario prof. D'ANCONA

Tumore cerebrale ed encefalografia.

Dott. ANDREA ANDREANI, aiuto.

Tra i vari procedimenti esperiti in questi ultimi anni per venire in soccorso alla incerta diagnostica cerebrale, sono particolarmente notevoli la ventricolografia e la encefalografia.

La ventricolografia consiste nell'introduzione diretta di gas, attraverso la teca cranica, nei ventricoli laterali subito dopo praticata l'estrazione del liquor.

L'ideatore della ventricolografia è stato il Dandy che applicò questo nuovo metodo d'indagine radiologica dapprima per la diagnosi dell'idrocefalo nei ragazzi e di poi per lo studio di localizzazione dei tumori. La tecnica è la seguente: si entra nei ventricoli laterali attraverso la fontanella anteriore e, se la fontanella è chiusa, si pratica l'apertura col trapano.

Successivamente, per merito dello stesso Dandy e del Bingel fu portata nella pratica la encefalografia la quale non è se non una modificazione del metodo precedente e consiste nel riempimento con gas dei ventricoli laterali attraverso la via lombare mediante puntura degli spazi intervertebrali.

Ambedue i metodi hanno i loro sostenitori: Il Denk al Congresso di Chirurgia di Berlino (19-22 aprile 1922) comunicò di aver avuto due casi di morte per via lombare e sollecita in sospetti di tumore cerebrale la diretta puntura dei ventricoli: per Altschul invece la via lombare è innocua se l'ammalato prima dell'operazione sia digiuno e gli sia stato somministrato del veronal: Jüngling riferisce che i fenomeni secondari possono ascriversi al metodo lombare: colla puntura diretta del corno anteriore questi non si verificano.

A differenza dell'opinione di Schott e Eitel i quali sono per il rigetto del nuovo metodo diagnostico, i più noti sperimentatori come il Wrede che presenta una casistica di 200 introduzioni di aria attraverso lo speco vertebrale, il Bingel che ne presenta un'altra di 300, nonchè il Dandy e il Liebermeister, sono concordi nel ritenere l'intervento, qualora si usi una tecnica perfetta e si seguano le indicazioni prescritte, privo di serio pericolo.

Il metodo lombare è attualmente preferito sia per il numero infinitamente minore di inconvenienti cui dà luogo l'introduzione di gas attraverso la via lombare, e sia per la maggiore semplicità della tecnica, là dove la ventricolografia è riservata solo a quei casi in cui il passaggio del gas attraverso la via lombare può essere ostacolato dalla chiusura del canale per tumori, per carie vertebrale, per conseguenza di una osteomielite vertebrale e per altri numerosi fattori.

Il gas adoperato per il riempimento dei ventricoli è stato nelle prime esperienze del Dandy l'aria atmosferica. Siccome però questo gas viene assorbito più lentamente di quanto non sia la formazione del nuovo liquido cefalo-rachidiano, fu dal Coien proposta la sostituzione dell'aria atmosferica con l'ossigeno. Recentemente poi, data l'azione piuttosto irritativa di questo gas, l'ossigeno venne sostituito dall'acido carbonico. Ciò nonostante molti continuano ancora ad usare e con vantaggio l'ossigeno.

Per quanto riguarda la quantità di gas da introdurre non si possono dare norme tassative: bisogna adattarsi alle condizioni cliniche del paziente. In media sono sufficienti da 40 ad 80 cmc.: secondo Bingel anche con 10 o 20 cmc. si possono ottenere dei buoni risultati. Il Dandy introdusse fino 120 cmc. di ossigeno: di solito però si superano i 100 cmc. quando si tratta di un idrocefalo interno con larga comunicazione dei ventricoli laterali con lo spazio subaracnoidale.

La quantità di gas introdotta deve essere press'a poco eguale alla quantità del liquido estratto e l'introduzione del gas regolata in maniera tale che la pressione del gas sia eguale a quella del liquido che fuoriesce allo scopo di prevenire i noti e gravi inconvenienti determinati dallo squilibrio di pressione endocranica. L'apparecchio del Bingel risponde ai predetti requisiti ed è il maggiormente usato.

Detto apparecchio consta di due parti: una serve per la misurazione della quantità del liquido estratto ed è formato da un ago da puntura lombare innestato ad un tubo di gomma che termina in provette da 10 cmc.: l'altra parte serve per l'introduzione del gas ed è costituita pure da un ago da puntura lombare che per mezzo di un tubo di gomma comunica con una bottiglia contenente gas e che è graduata da 0 a 150 cmc. La bottiglia è, a sua volta, per mezzo di un secondo tubo di gomma, in comunicazione con un imbuto di vetro che viene riempito con acqua colorata. All'atto dell'intervento si lascia defluire dall'imbuto il liquido colorato nella bottiglia graduata fino allo zero e corrispondentemente si lascia sfuggire un poco di gas.

L'operazione si svolge così:

Si penetra con l'ago da estrazione nel IV spazio lombare e si misura con un apparecchio adatto la pressione. Col secondo ago si entra o nello stesso spazio oppure in uno superiore: si apre il rubinetto del gas e si lascia defluire il liquido in quantità eguale al gas introdotto osservando l'ascesa del liquido colorato nella bottiglia graduata.

Prima dell'intervento si pratica una iniezione da 1 a 2 ctg. di morfina associata o no a 1/4 o a 1/2 mg. di bromidrato di scopolamina.

Il paziente tenuto a digiuno deve essere durante l'atto operativo in posizione seduta e con la testa, secondo Dandy, venti gradi più alta dell'ago.

La encefalografia trova le sue indicazioni precise in tutti i casi dove si sospetta il tumore endocranico potendosi con detto metodo fare diagnosi non solo di fatto ma pure di sede, ciò che costituisce un inestimabile vantaggio per

l'esito stesso dell'operazione essendo nota la delicatezza che comporta ogni intervento sul cervello.

Nella epilessia poi l'indicazione è tassativa: in questa forma morbosa la quale è sempre grave ed a carattere cronico è doveroso ricercare con ogni mezzo la patogenesi perchè una parte di epilettici può definitivamente guarire.

Sulla scorta di questi principi abbiamo praticato l'encefalografia in un paziente che presentava sintomi di epilessia Jacksoniana, e tale procedimento è stato coronato da esito che merita riferire.

Riporto la storia clinica e le indagini esperite prima dell'intervento.

Nardo Narciso, d'anni 28, da Camin (Padova) conciatore di pelli, coniugato. Anam. fam.: una sorella deceduta a 27 anni di tubercolosi polmonare. Un fratello deceduto in manicomio di malattia imprecisabile all'età di 33 anni.

Anam. pers.: moderato bevitore: non fumatore: nega affezioni veneree. All'età di 2 anni pare fosse colpito da poliomielite acuta di cui guarì completamente.

Arruolato alle armi nel maggio del 1915 prestò regolare servizio come soldato per tutta la durata della guerra.

Il 13 maggio 1920, mentre si trovava sul lavoro, quale operaio di conceria, improvvisamente, senza alcun fenomeno prodromico, cadde a terra privo di sensi e riprese la coscienza dopo circa mezz'ora; il giorno appresso potè riprendere il consueto lavoro.

Il 7 gennaio del 1923 al mattino verso le ore 8, nell'atto di alzarsi dal letto, fu colto da sensazione dolorosa di crampo a tutto l'arto superiore di destra. Perdette la coscienza e rimase in tale stato per un quarto d'ora dopo di che residuò notevole prostrazione di forze che si mantenne, insieme alla cefalea, per tutto il giorno.

Alla distanza di dieci giorni si ripetè l'attacco con le stesse caratteristiche e dopo altri cinque giorni ebbe nelle 24 ore una serie di 5-6 accessi preavvertiti questi da un'intensa cefalea e da una molesta sensazione di formicolio alle dita della mano destra. Al risveglio e per diversi giorni ancora notò che non gli era possibile stringere con forza la mano di destra nè di sollevare il braccio, all'altezza del capo.

In seguito a ciò il paziente venne il 23 gennaio 1923 ricoverato in Ospedale.

Esame obbiettivo: Aspetto d'individuo deperito: sensorio e psiche integre: facoltà intellettive normali. Decubito attivo. Tipo longilineo. Sistema scheletrico gracile. Stato di nutrizione piuttosto scadente. Micropoliadenia diffusa ed accentuata specie alle regioni latero-cervicali ed agli inguini. Arterie periferiche anelastiche. Polso 80 regolare ritmico valido. Apiretico. Appetito discretamente conservato. Funzioni della vita vegetativa normali.

Capo: Subbrachicefalo (secondo Deniker) - indice cefalico 83.9. - Non stigmate degenerative craniche o facciali. Lingua pulita. Lieve spianamento del solco naso-labiale di destra con deviazione a sinistra della rima boccale.

Torace: Cilindrico conico: ipotrofia della muscolatura toracica; fosse sopra e sottoclaveari scolpite. Trasmissibilità del frenito vocale tattile normale. Ipofonesi alla sopraspinata di sinistra cui risponde all'ascoltazione respirazione intercisa con espirazione prolungata. Non si apprezzano in detta zona fatti umidi. Suono timpanico alto sul restante ambito polmonare e respiro aspro.

Cuore: Aia cardiaca nei limiti: I tono alla punta lievemente soffiante: rinforzo del II ai focolai della base. Azione cardiaca regolare ritmica valida.

Addome: trattabile, indolente.

Fegato e milza nei limiti.

Esame del sistema nervoso: Sensibilità tattile, termica, dolorifica, stereognostica normale in tutto il corpo. La motilità passiva è normale in tutti

i segmenti. Motilità attiva normale (si noti però che dopo gli accessi restava diminuita per un certo tempo la forza all'arto superiore di destra); nulla di rilevante al trofismo e tono muscolare.

Riflessi cutanei torpidi: mancanza del riflesso congiuntivale: torpido il faringeo: normali i cremasterici: cutaneo plantare in flessione. Non Babinski con alcune delle ordinarie manovre. Riflessi tendinei periostei: bicipitale, radiale ed ulnare normali: patellari vivaci: achilleo normale: non clono del piede; talora qualche scossa di clono della rotula a destra.

Nervi cranici: I normale; II visus normale (10/10 per entrambi gli occhi); esame del fondo oculare: papille ottiche arrossate con bordi alquanto sfumati verso il lato nasale. Vasi venosi appaiono più grossi del normale. (Reperto della R. Clinica Oculistica).

III. IV e VI normali. Pupille di media ampiezza bene reagenti alla luce ed all'accomodazione. Movimenti dei bulbi oculari sinergici.

V normale sia la parte sensitiva che la motoria.

VII a carico del facciale destro lieve spianamento del solco naso-labiale, e lieve deviazione della rima boccale verso sinistra.

VIII normale in entrambe le branche.

IX, X e XI normali.

XII la lingua viene sporta diritta e senza tremori.

Esame elettrico. — Faccia: tronco facciale destro: formola di reazione normale: soglia di contrazione 3 milliampére; lo stesso al facciale sinistro, rami superiore medio e inferiore normali.

Arti superiori: i nervi mediano, radiale, cubitale d'ambo i lati hanno la contrazione secondo la formula $CK > CA, AA > AK$. La soglia di contrazione per il nervo cubitale è di 3 milliampére d'ambo i lati.

Arti inferiori: all'esame del nervo peroneo si ha formula normale sia a destra che a sinistra. La soglia di contrazione è di 4-5 milliampére d'ambo i lati.

Esame del sangue: Globuli rossi 4.400.000: globuli bianchi 8.400; emoglobina 0.75 %, formula leucocitaria normale. Cutirezione von Pirquet + + +. Reazione di Wassermann nel sangue — — —.

Diario. 26 febbraio 1923. — Si constatano durante la giornata quattro accessi di notevole intensità e della durata di circa 6 minuti, non preceduti da aura, durante i quali il paziente è completamente incosciente. L'inizio dell'attacco è caratterizzato da una breve fase di contrattura per cui la mano destra è flessa sull'avambraccio, l'avambraccio sul braccio e il braccio è fortemente addotto sul petto. Dopo qualche istante l'arto superiore di destra è agitato da oscillazioni rapide ed ampie che si estendono al lato destro della faccia e del collo. Il viso fa delle smorfie, la commessura destra delle labbra è stirata e deviata da scosse che invadono pure l'orbicolare delle palpebre, i muscoli motori dell'occhio, della lingua e lo sternocleidomastoideo. L'accesso convulsivo iniziato dal braccio si estende successivamente all'arto inferiore destro e ai lati opposti del corpo provocando convulsioni clonico toniche generalizzate. Durante l'attacco notasi schiuma alla bocca, cianosi del volto, midriasi pupillare cui succede respirazione stertorosa. Non perdita di urina nè eiaculazioni. All'atto del risveglio si nota che il braccio di destra ha perduta una parte della sua forza; la parola è difficile, imbarazzata: non si ha afasia, ma solo un certo grado di parafasia. La sensibilità è dapertutto normale, i riflessi sono un poco esagerati dal lato di destra (notasi clono della rotula). Il paziente rimane in uno stato di torpore intellettuale per diverso tempo nè ha coscienza di quanto gli è successo. Avverte intensa cefalea.

Gli accessi con le stesse caratteristiche si ripetono nei mesi successivi nell'ordine che segue: febbraio due accessi; marzo due accessi; aprile tre accessi; maggio quattro accessi. Durante questo periodo il paziente è stato trattato con bromuri e luminal.

Puntura lombare 25 aprile 1923: liquido fuoriesce limpido sotto forte pressione. Pressione iniziale al manometro di Claude, tenuto il paziente in posizione seduta, cmc. di acqua 50; pressione finale cmc. 26; quantità estratta cmc. 40. Notevole diminuizione della cefalea. Reazione di Wassermann nel liquor negativa. Reazione del Boveri negativa. Esame microscopico del sedimento: linfociti piuttosto numerosi talora riuniti da qualche esile reticolo di fibrina. Cellule: rotondeggianti e poliedriche, a protoplasma nettamente eosinofilo. Nucleo grosso ovale o rotondo.

Encefalografia 28 aprile 1923.

L'encefalografia fu praticata con una doppia puntura lombare, seguendo il metodo di Bingel, lievemente modificato nel senso che fu adoperato l'apparecchio di Claude con manometro in modo da poter controllare la pressione

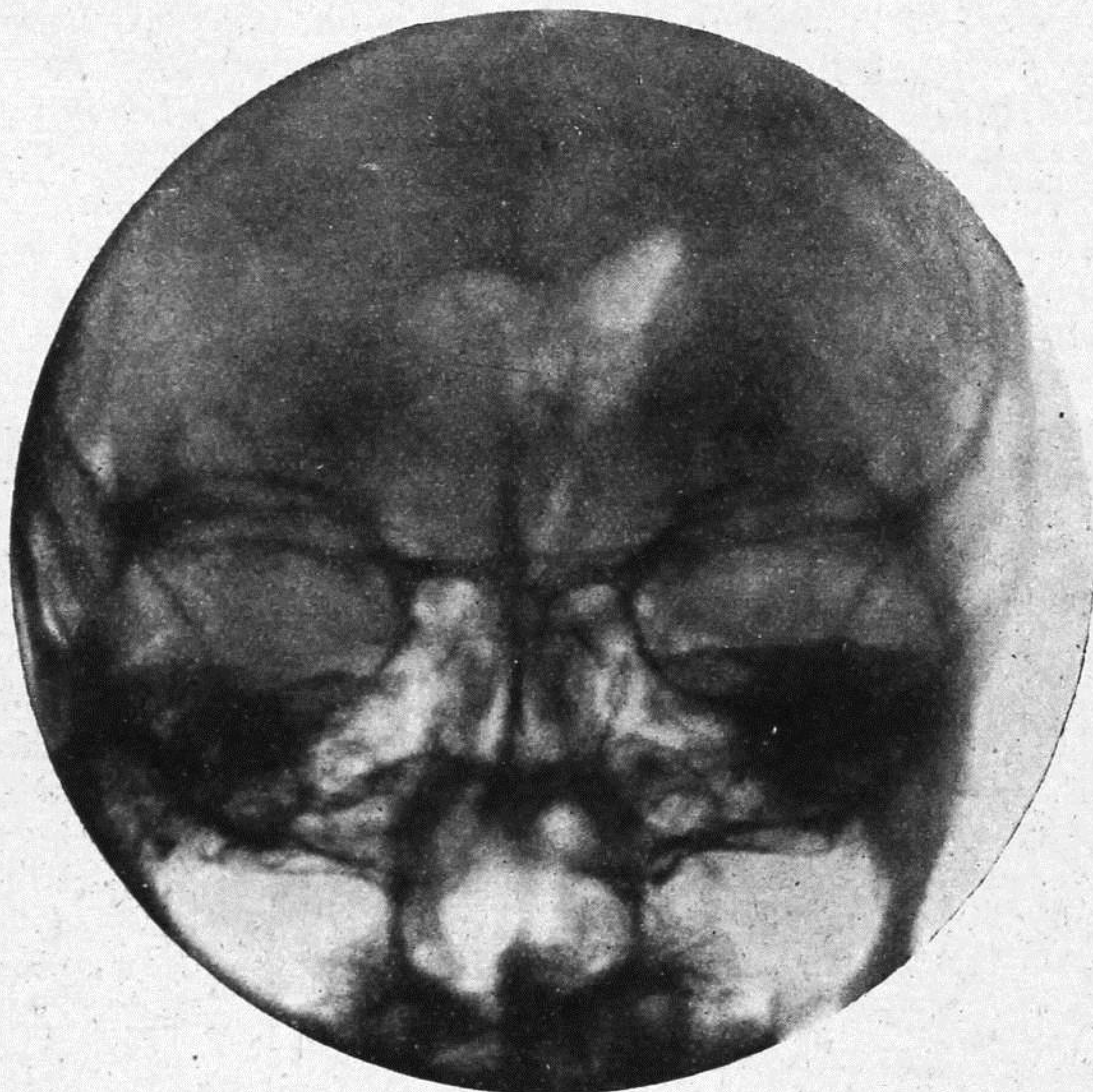


Fig. 1.

durante tutto il tempo dell'operazione. L'applicazione fu fatta, per cortese concessione nella Clinica del prof. Lucatello dove già era stata precedentemente eseguita in un altro caso di epilessia (1).

La quantità introdotta è stata di 40 cmc. di ossigeno con corrispondente estrazione di liquido. La operazione fu sospesa per cefalea con lieve cianosi e aumento di frequenza del polso. Pressione iniziale cm. 60, finale 28 cm. Polso prima dell'intervento 80, alla fine 140.

La radiografia fu fatta immediatamente dopo dal dott. Perona con la lastra all'occipite.

L'encefalografia che qui sopra riproduco è un magnifico esempio di chiarezza. (Vedi Encefalografia fig. 1ª).

Il ventricolo laterale sinistro si presenta opacato in tutta la sua estensione ed abbassato nella sua parte superiore: non si vede la differenza fra la parte superiore di solito molto chiara e la parte inferiore, che, secondo Bingel, è formata dal corpo striato e dal talamo ottico: differenza che invece

(1) Tale applicazione di cui fu data comunicazione dal prof. G. Cevolotto credo sia stata la prima eseguita nel Veneto ed una delle prime in Italia.

risulta molto nettamente al lato di destra. Entrambi i ventricoli laterali sono poi nettamente spostati dalla linea mediana tanto che questa cade sul margine esterno del ventricolo di sinistra.

In seguito alla risultanza fornita dall'esame radiologico che convalidava sufficientemente l'ipotesi di una intumescenza sita nella zona rolandica di sinistra, il paziente venne trasferito nella divisione chirurgica diretta dal chiar. prof. Rodolfo Vigliani e operato di craniotomia temporale sinistra 'l giorno 12 giugno 1923.

Descrizione dell'atto operativo. Cloroatropinomorfionarcosi; operatore Vigliani. Si disegnà preventivamente col metodo di Krönlein sulla cute il tracciato dell'incisione: viene scolpito un vasto lembo osteoplastico con larga base seguendo il metodo di Wagner. Lussato il lembo si scopre la dura la quale si mostra sollevata per una estensione di una moneta da dieci centesimi (vecchio conio) in corrispondenza della zona temporo-frontale S. all'altezza del piede della circonvoluzione frontale ascendente. Con un taglio a croce si incide la dura e si scoprono le circonvoluzioni cerebrali: la zona nella quale la dura è sollevata è sede di un tumore. La superficie di questo tumore ha l'aspetto e il colorito differente dalla circostante massa cerebrale. Col dito l'operatore riesce con facilità ad enucleare il tumore il quale alla base si approfondiva a guisa di gettone nella sostanza cerebrale per la profondità di circa 3 cm.

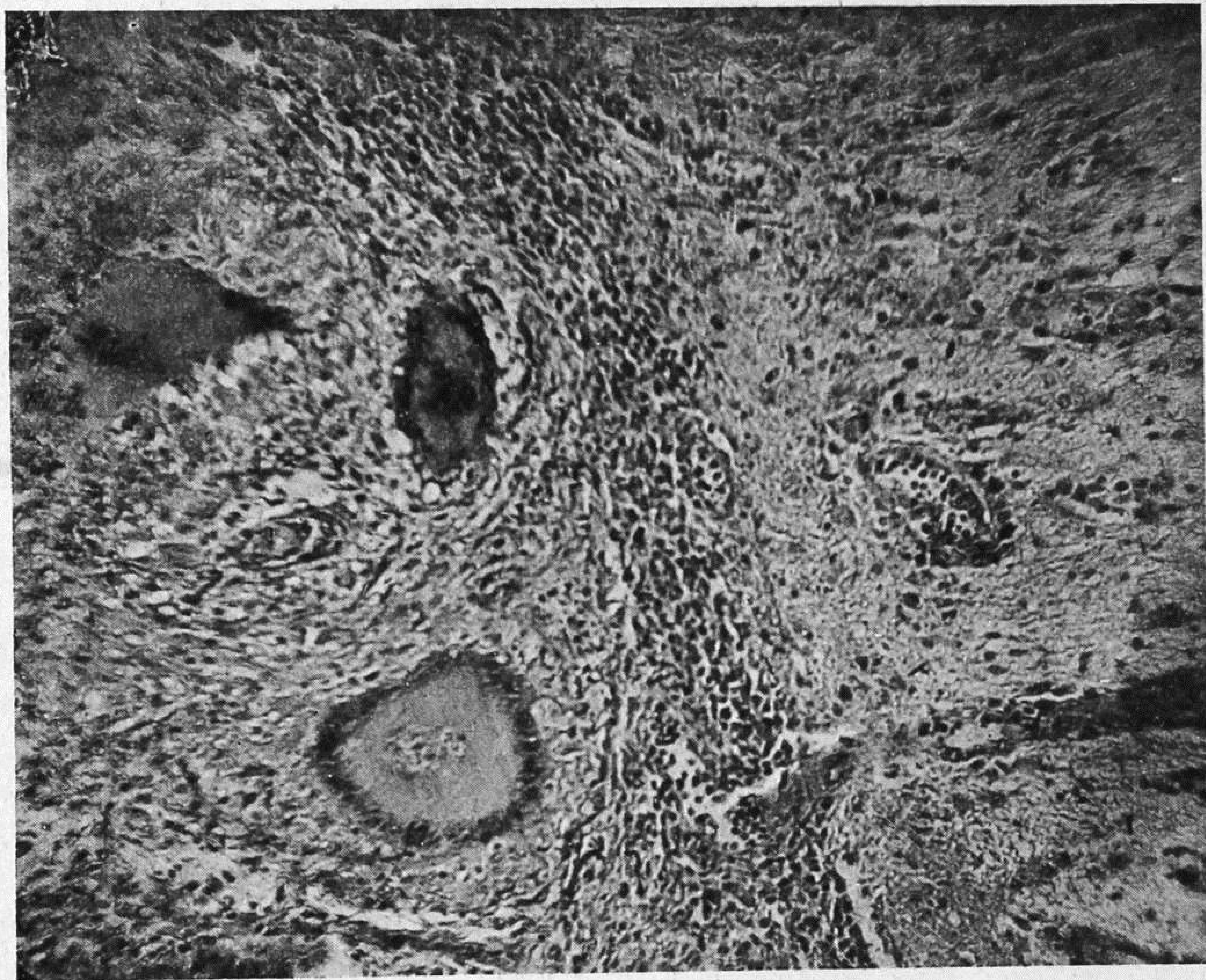


Fig. 2. — Microfotografia del preparato. Ingr. 168 diametri.

La vasta breccia fu zaffata con garza: il lembo osteoplastico ribattuto. Dopo 48 ore fu tolto lo zaffo; in settima giornata furono tolti i punti cutanei. Guarigione per prima.

Praticato l'esame istologico del tumore si rileva quanto segue:

La sostanza cerebrale nei pressi dell'intumescenza è infiltrata da discreta quantità di linfociti; i vasi sono modicamente turgidi; a mano a mano che ci si avvicina verso il centro del tumore la infiltrazione va aumentando di intensità ed è particolarmente evidente nelle zone perivasali; la sostanza cerebrale è di più in più disgregata fino a non essere riconoscibile nei suoi elementi. Attorno ai vasi si osserva anche un tessuto di neoformazione a strut-

tura fibrillare in mezzo al quale si trovano in gran numero delle cellule giganti (vedi microfotografia fig. 2ª) irregolari con prolungamenti multipli e nuclei alla periferia e numerose cellule epitelioidi talora raccolte in piccoli ammassi. Una particolarità che si osserva in alcuni punti è la presenza contro la parete vasale di uno strato di leucociti tra i quali gli eosinofili hanno una certa preponderanza. Se si procede verso il centro del tumore si arriva ad una zona formata da sostanza granulare amorfa in cui sono solamente colorabili residui dei vecchi nuclei. Questa zona caseosa occupa grossolanamente il centro della intumescenza.

Diagnosi istologica: Tubercolo solitario della sostanza cerebrale.

Decorso clinico post-operativo (dal 13 giugno 1923 al 6 settembre 1924). Nei primi tre mesi il paziente ebbe due accessi, di breve durata, ma di notevole intensità e con le stesse caratteristiche precedentemente descritte. Nei sei mesi successivi gli attacchi tipici di epilessia non si sono rinnovati, ma si è notata la comparsa di equivalenti, durante i quali il paziente rimaneva completamente cosciente, avvertiti da parestesie sotto forma di formicolii che dalle dita della mano destra si irradiavano lungo l'arto sino al collo ed alla metà destra della testa e seguiti da tremori e da scosse cloniche lievi e brevi e che si ripetevano ad intervalli di 20-25 giorni l'uno dall'altro. Gli equivalenti osservati in questi ultimi mesi si sono fatti più frequenti, ma sono scoppiati due attacchi epilettici intensi generalizzati e della durata di dieci minuti con la stessa sindrome osservata prima dell'intervento operativo. Allo stato presente le condizioni generali sia dal lato fisico come da quello psichico sono pressochè stazionarie: solo è manifesta una diminuzione del trofismo tonico-muscolare di tutto l'arto superiore di destra.

Il caso si presta ad alcune considerazioni d'ordine diagnostico.

Se era facile ripetere l'origine degli accessi di epilessia in una irritazione della zona corticale motrice del cervello, non con altrettanta facilità era possibile fare la diagnosi patogenetica della lesione originale.

La mancanza di una cefalea continua, del vomito e sopratutto della papilla da stasi e della neuroretinite portavano all'esclusione di una forma di tumore cerebrale in senso lato. Si poteva allora ritenere che si trattasse di una epilessia Jaksoniana in cui l'origine dell'irritazione fosse legata a fatti di meningo-encefalite, di rammollimento o piuttosto si trattasse di quella particolare forma di meningite cronica tubercolare circoscritta, definita ancora meningite in placche, in cui la cefalea, i vomiti, i deliri, la febbre mancano abitualmente e che si localizza di preferenza nella zona psicomotrice (Ballet, Chantemesse, Charcot, Dieulafoy) e la cui diagnosi parevano convalidare i dati anamnestici e i dati e le ricerche cliniche.

Per questo nella convinzione che solo un adatto intervento chirurgico poteva essere, come di fatto lo fu, opportuno, si ricorse alla encefalografia la quale dimostrò l'esistenza dell'intumescenza che pure pareva non dovesse esistere per le ragioni già esposte: intumescenza, di una grandezza anche notevole dato lo spostamento evidente dei ventricoli verso il lato sano. Fu così che si potè indicare al chirurgo la sede precisa e la grandezza probabile della lesione contribuendo al buon esito dell'operazione stessa e a portare l'ammalato in uno stato di relativo benessere. E il fatto poi che la encefalografia è stata bene tollerata dimostra come nei casi di epilessia in particolar modo l'uso di questa pratica deve essere incoraggiata. Data infine la natura tuber-

colare della lesione nessuna meraviglia che il processo possa progredire nuovamente e magari ridare lo stesso quadro già osservato: anzi è questa la spiegazione più logica degli accessi ultimi osservati, quando non si voglia mettere i nuovi accessi in dipendenza di estesa cicatrice che nel nostro caso, data la vastità della breccia operata, può molto probabilmente rappresentare la determinante causale.

In ogni modo resta dimostrato l'alto valore diagnostico che talora può assumere in assenza di altri sintomi la radiografia dei ventricoli.

BIBLIOGRAFIA.

Dandy. *Ventriculography*. Annals Surgery, 1918, vol. 68, p. 5.
Dandy. *Experimental Hydrocephalus*. Annals Surgery, 1919, vol. 70.
Dandy. *Roentgenography of the Brain after the Injection of air into the spinal canal.* Annals Surgery, vol. 70, 1919.
Ranzi. Archiv für Klin. Chirurgie, Bd. CXVI, Heft I, p. 96.
Bingel. Deutsche med. Wochenschrift, 1921, S. 1492.
Bingel. Med. Klinik, 1921, S. 300
Liebmeister. Deutsche med. Wochenschrift, 1922.
Denk (Wien). *Die Bedeutung der Ventriculagraphie für die Hirndiagnostik*. Zentralblatt für Chirurgie, 1922, n. 24.
Jüngling. Fortschr. a. d. Geb. der Roentgenstrahlen, Bd. 29, S. 251.
Schott und Eitel. Deutsches Archiv. f. Klin. Med., Bd. 141, S. 16.
Liebermeister. *Der Pneumocephalus artificialis. Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde.* Bd. XXV, 1924. Julius Springer, Berlin, S. 901.
Relazione del prof. Cevolotto su 2 casi di encefalografia alla Riunione Radiologi Emiliani e delle Tre Venezie, 6 maggio 1923, Padova.

III.

Clinica delle Malattie Nervose e Mentali della R. Università di Palermo
diretta dal prof. R. Colella.

Contributo allo studio dell'Atassia ereditaria
(malattia di Friedreich)

per il dott. Giuseppe Bonasera, assistente volontario

Tra i sintomi più frequenti e caratteristici che fanno parte della sindrome dell'atassia ereditaria familiare esistono, come ormai è noto, delle deformazioni a carico delle estremità, dovute ad atrofie muscolari e a retrazioni aponeurotiche e tendinee. Più frequenti nei piedi che nelle mani, esse assumono ora un tipo caratteristico, più raramente dei tipi incompleti, ma ad ogni modo quasi sempre apprezzabili. Per quanto Dejerine e Thomas neghino a queste deformazioni l'importanza da altri assegnata di carattere patognomonico, pure una numerosa letteratura sull'argomento ci mostra che quasi tutti

gli autori che hanno avuto occasione di descrivere casi di questa malattia, hanno trovato tali alterazioni.

Le deformazioni del piede, frequentemente, ma non sempre, bilaterali, presentano nel tipo principale una posizione varo-equina, con la volta plantare arcuata e diretta indietro; le ossa del tarso sporgenti, gli alluci in iperestensione rispetto alla prima falange, in flessione per le altre; i tendini dei muscoli estensori con accentuata sporgenza.

In altri tipi, meno frequenti, può mancare il raddrizzamento degli alluci ed anche la curvatura della volta, limitandosi la deformazione al varo-equinismo. Una alterazione più rara nella forma, descritta anche da Oppenheim e Cestan, consiste in una esagerata iperestensione dei piedi e delle dita dei piedi.

Le deformazioni della mano, meno frequenti di quelle del piede, si manifestano con una deviazione di essa rispetto all'asse dell'avambraccio; incavamento del lato volare, che ricorda quello del piede, e sporgenza delle articolazioni metacarpo falangee. Le prime falangi delle dita sono in iperestensione, le altre in flessione, il pollice in estensione; i tendini estensori accentuatamente sporgenti (vedi le figure 2 e 3).

Occorso alla mia osservazione un caso clinico di questa rarissima forma morbosa, e presentante le caratteristiche deformazioni nelle mani e nei piedi, ho creduto utile di studiare più particolarmente le eventuali alterazioni delle ossa riscontrabili in questi arti deformati, cercando inoltre di chiarirne la causa in relazione con gli altri disturbi trofici osservati in questa malattia.

Il malato da me studiato ebbe un fratello degente per lungo tempo nella Clinica delle malattie nervose e mentali, e morto per la stessa malattia parecchi anni dietro. Di quest'ultimo perciò non mi è stato possibile seguire per intero lo studio; ma ne riporto la storia clinica riassuntiva per completare il quadro caratteristico della deformazione e mettere meglio in evidenza il carattere familiare della malattia.

Invece di quello tuttora vivente ho potuto in modo completo osservare questi fatti, dandone la dimostrazione per mezzo di fotografie e di radiografie, che più sotto riporto.

OSSERVAZIONE I. — Gam... Tommaso di Calogero, di anni 50, celibe, da Torretta, vaccaio, ammesso nel Manicomio di Palermo il 10 Giugno 1900.

Anamnesi familiare. — Un cugino del padre dell'infermo fù probabilmente affetto della stessa malattia, il padre è morto due anni addietro per malattia non precisata all'età di 70 anni, la madre è morta all'età di 40 anni per emottisi, una sorella è morta all'età di 39 anni per tubercolosi polmonare ed un'altra a 32 anni per malattia non precisata.

Un fratello è stato ricoverato anch'egli nel manicomio con la stessa affezione ed è morto anni addietro. Un altro fratello e un'altra sorella sono viventi e sani.

NOTA. — I due malati che sono stati oggetto del presente studio mi furono indicati dal prof. COLELLA il quale mi fù largo di aiuto e di consigli nel corso delle mie ricerche.

La prima osservazione si riferisce ad un malato degente in Clinica da ben 24 anni, la seconda si riferisce ad un fratello del precedente, il quale, ricoverato per lungo tempo nella Clinica medesima, morì anni or sono nel locale Manicomio.

Anamnesi individuale. — L'infermo nacque a termine da gravidanza e parto fisiologico e venne allevato artificialmente. Non ricorda di avere sofferto i comuni esantemi dell'infanzia.

All'età di dodici anni incominciò a notare una certa difficoltà nella deambulazione: barcollava, inciampava, e qualche volta cadeva per terra; intanto continuava ad accudire alle sue ordinarie occupazioni. Due anni dopo, mentre i disturbi della deambulazione continuavano invariati, l'infermo notò una lieve difficoltà nei movimenti delle dita. Negli anni successivi, i disturbi della deambulazione s'accentuarono sempre più; inoltre crebbe la difficoltà nei movimenti delle dita, sopratutto da parte dei muscoli estensori, e difficoltà pure nei movimenti degli arti superiori. Riferisce di avere a volte sentito come delle forti contrazioni nei muscoli delle gambe e delle cosce, specialmente durante il cammino, nel momento di sollevare il piede dal suolo.

In seguito notò che le dita delle mani assumevano una posizione permanente di flessione. Successivamente l'infermo (a 23 anni) fu costretto nel camminare a servirsi del bastone per la crescente incertezza dell'andatura e la debolezza degli arti inferiori. Tre anni dopo venne ammesso in Manicomio.

Esame obiettivo. — *Sensibilità.* — La sensibilità tattile appare diminuita in corrispondenza delle regioni dorsali dei piedi, nel quinto inferiore della gamba destra e nel quarto inferiore di quella sinistra. La diminuzione è in genere più intensa al lato destro. Nelle regioni medie e superiori delle due gambe, come anche nelle cosce, la sensibilità appare conservata, sebbene piccoli punti di ipoestesia si osservino verso il 3° medio delle due gambe, internamente a sinistra, esternamente a destra.

La sensibilità tattile è conservata nel braccio e nell'avambraccio; in corrispondenza delle dita anulare e mignolo di ambo i lati si nota un grado evidente di ipoestesia, disturbo più accentuato nella porzione interna interdigitale.

La sensibilità topografica mostra i seguenti fatti: sul petto le due punte del compasso di Weber sono percepite a 5 cm.; sulla regione antero-esterna delle cosce alla distanza di 6 a 7 cm. Sulle gambe verso i due terzi superiori le due punte sono percepite a 5 cm.; sul terzo inferiore a destra a 6 cm.; sul terzo inferiore a sinistra a 7 cm. internamente e ad 8 cm. esternamente.

Motilità. — Il paziente non si regge in piedi (Fig. 1) Sorretto dai due lati e invitato a camminare, lancia in avanti gli arti inferiori, il cui piede rimane in estensione inciampando con la punta sul suolo. Le *estremità superiori* sono atteggiate in leggiera flessione; i movimenti di esse sono molto limitati ed incerti. Tale deficienza è più spiccata nell'estensione delle dita, eccettuato l'indice. Nei movimenti del polso quelli di estensione sono più completi che quelli di flessione; nella mano invece si nota il contrario. I movimenti di adduzione e di abduzione delle dita sono quasi del tutto impossibili.

Nella prensione degli oggetti l'infermo compie una serie di movimenti incoordinati prima di arrivare a toccare l'oggetto voluto. La forza muscolare è discretamente conservata.

Notansi movimenti fibrillari segnatamente in corrispondenza del deltoide e del sopraspinoso di ambo i lati.

Nelle *estremità inferiori* si nota accentuata adduzione del piede, più manifesta a sinistra (Fig. 1 e 3). I piedi sono inoltre in leggiera flessione plantare, le dita flesse, specialmente l'alluce di destra. Evidente è il sollevamento delle ginocchia (Fig. 1). La superficie inferiore dei piedi si presenta concava e ciò più spiccatamente a destra.

I movimenti passivi della coscia sul bacino sono possibili e talvolta più estesi che normalmente. Normale la flessione della gamba sulla coscia, incompleta la estensione. L'adduzione e l'abduzione del piede sulla gamba è possibile ai due lati, ma è più limitata a destra; la flessione e la estensione sono limitate.

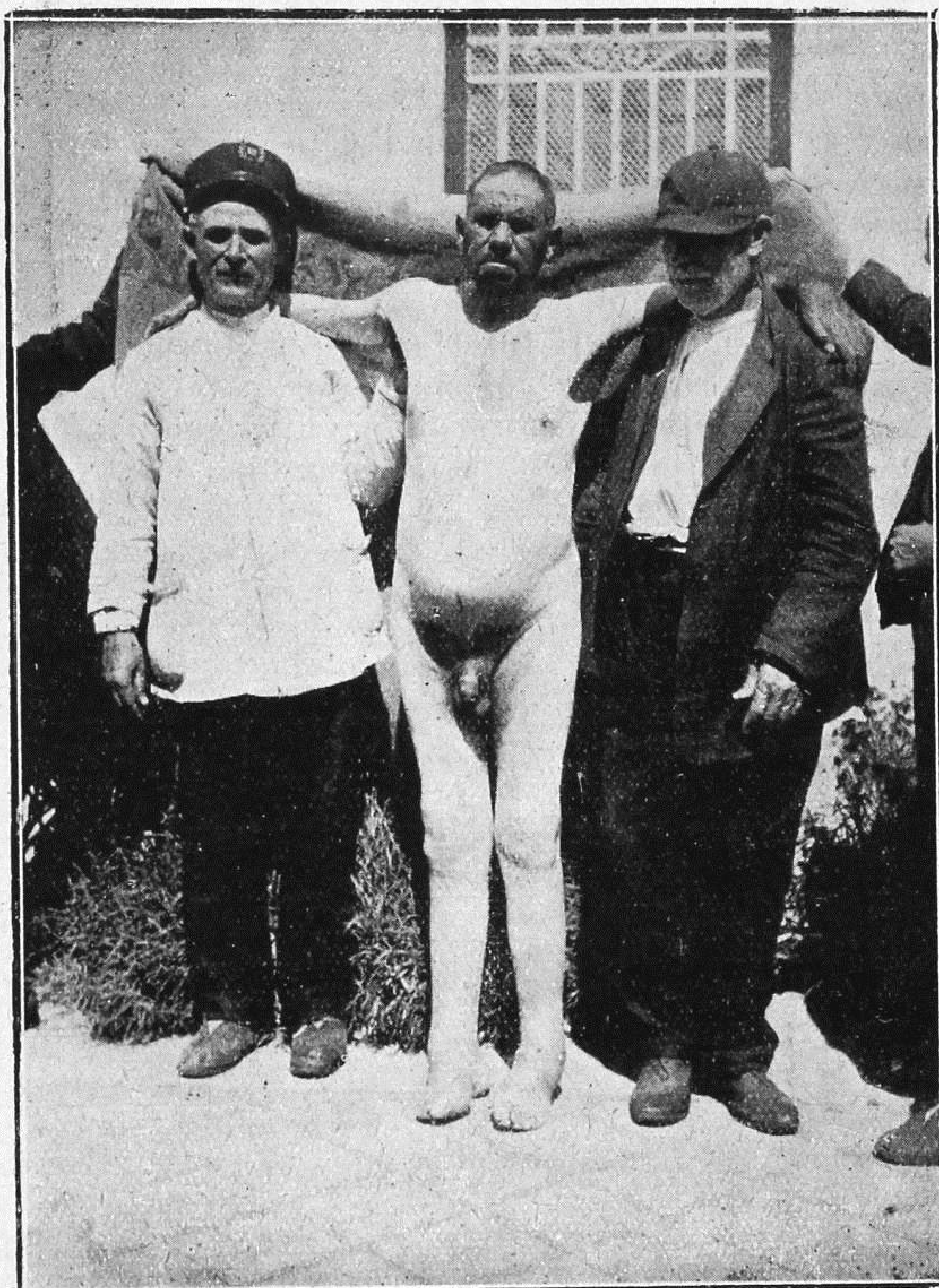


Fig. 1.



Fig. 3.



Fig. 2.

Le dita, specialmente gli alluci, offrono notevole resistenza ai movimenti di estensione.

Dei movimenti attivi sono possibili la flessione, la estensione, adduzione e abduzione delle cosce, limitati i movimenti delle gambe sulle cosce, impossibili quelli del piede. Nella esecuzione dei suddetti movimenti si nota da una parte una generale incertezza come se il movimento non fosse coordinato; dall'altra si constata che i seguenti estremi dei due arti cadono di proprio peso, senza il graduale accompagnamento dei muscoli nella esecuzione di detti movimenti.

La forza muscolare negli arti inferiori è discretamente conservata.

Riflessi. — I riflessi rotulei sono spenti in ambo i lati; i riflessi cutanei (cremasterico e addominale) sono notevolmente indeboliti.

Normali sono i riflessi iridei e quelli congiuntivali.

Disturbi trofici e vasomotori. — Nel 3° inferiore dell'avambraccio i muscoli sono impiccoliti. Nelle mani sono quasi scomparse le eminenze tenar e ipotenar; atrofici i muscoli interossei. Sul dorso delle mani i tendini degli estensori delle dita sono molto rilevati.

Le metà inferiori delle cosce sono notevolmente ridotte di volume in proporzione della parte superiore, specie anteriormente. Le regioni muscolari della porzione posteriore e antero-esterna delle gambe appaiono impicciolite, specialmente a destra.

In corrispondenza delle regioni malleolari si nota aumento di volume per edema.

La pelle degli arti inferiori è di colorito cianotico a cominciare dal segmento medio della gamba, e la cianosi è più intensa nell'arto sinistro, specie in corrispondenza dell'unione della metà superiore con quella inferiore della gamba sinistra, per l'estensione di circa quattro dita trasverse. Altra chiazza cianotica più rilevante si nota sulla regione malleolare esterna.

Le unghia dei due alluci e del 2° e 5° dito del piede destro sono enormemente ispessite, di colore giallo nerastro e con tendenza allo sfaldamento.

La temperatura delle estremità superiori è normale; in quelle inferiori invece, specialmente nella porzione estrema delle gambe e dei piedi, è notevolmente diminuita, affatto in rapporto alle variazioni termiche normali tra il piede e la coscia.

Funzioni psichiche. — L'infermo attualmente riconosce l'ambiente dove si trova; capisce, ma risponde con difficoltà alle domande rivoltegli. Da parecchi anni si è notato un indebolimento nelle sue facoltà intellettuali, non avendo egli ben chiaro il ricordo degli episodi della vita passata.

OSSERVAZIONE II. — Gam... Calogero, di Calogero, di anni 34, celibe, contadino, da Torretta.

Madre alcoolista; un fratello al Manicomio per la stessa malattia; una sorella imbecille, convulsionaria. A 12 anni l'infermo cominciò ad avvertire difficoltà nella deambulazione e nella estensione degli arti superiori, sopratutto nei muscoli estensori delle dita. Gradatamente i disturbi della deambulazione si sono accresciuti, avvertendo una forte contrazione nei muscoli delle regioni posteriori delle gambe e delle cosce specialmente nel momento di sollevare il piede dal suolo. Intanto le dita di ambo le mani cominciavano a poco a poco a flettersi forzatamente, e nella posizione di flessione sono rimaste. Nello stesso tempo le facoltà mentali, già congenitamente poco evolute si sono a grado a grado indebolite.

Attualmente si presenta con aspetto tra l'apatico e l'imbecille, incosciente del luogo dove si trova. Risponde con molta difficoltà alle domande, con parola impacciata; si regge difficilmente all'impiedi, perchè ha tendenza a cadere indietro.

Esame obiettivo. — Diametro ant. post. mill. 188; diametro trasv. mass. mill. 152; circonf. tot. orizzont. mill. 560; semicurva anteriore mill. 300; semicurva posteriore mill. 260; semicurva lat. destra mill. 295; semicurva lat.

sinistra mill. 265; alt. totale della faccia mill. 160; diametro bizigomatico mill. 120; diametro bigoniaco mill. 90; indice cefalico 80,86.

Tipo del cranio: *subbrachicefalo.*

Peso del corpo Kgr. 65; statura metri 1,62.

Motilità. — I movimenti passivi si compiono bene; gli attivi invece sono molto impacciati tanto negli arti superiori che inferiori.

Andatura barcollante; il cammino è pressochè impossibile per la grave paraplegia spastica: per questo l'infermo è obbligato a star seduto e vi permane con aria rassegnata e dolente. Cercando di farlo camminare tende a cadere indietro e solleva a stento gli arti dal suolo.

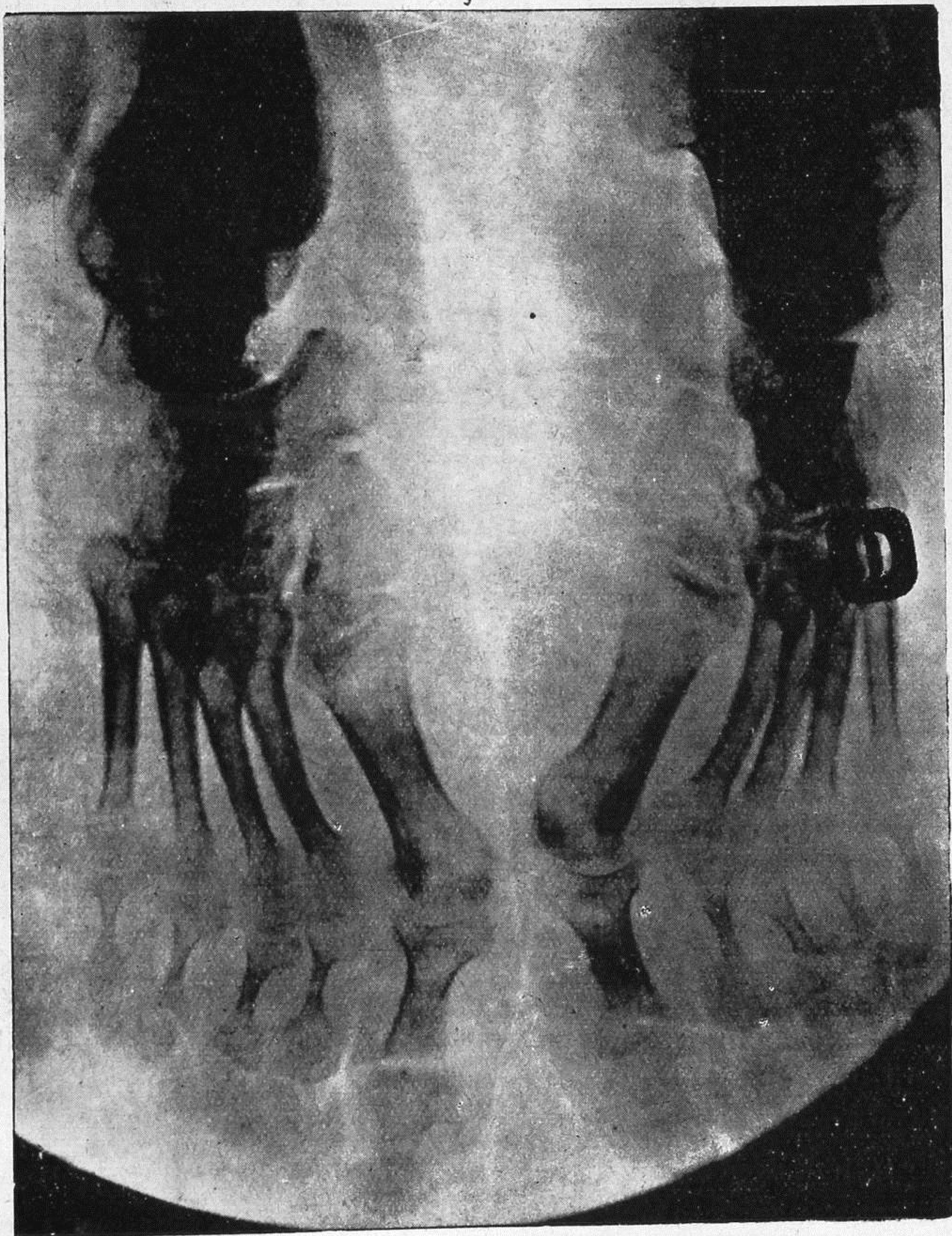


Fig. 4.

Le dita della mano destra si trovano in flessione forzata e si lasciano distendere con molta difficoltà. Gli arti superiori oppongono resistenza alla distensione.

Sensibilità. — Indebolita la sensibilità generale cutanea. Le specifiche sono ben conservate.

Riflessi. — Rotulei scomparsi; addominale e cremasterico debolissimi; irideo e congiuntivale normali.

Trofismo. — Profonda, marcata atrofia muscolare, che prevalentemente ha colpito gli arti superiori e specialmente le mani, che mostrano la caratteristica posizione ad artiglio.

Funzioni psichiche. — Sono congenitamente poco evolute. Il soggetto presenta un aspetto tra l'apatico e l'imbecille. Risponde con molta difficoltà alle domande, perchè anche la parola è molto impacciata. Ideazione lenta, idee elementarissime, a contenuto troppo limitato. Non sono scomparsi nè l'istinto della conservazione, nè il tono affettivo. Il senso critico manca completamente.

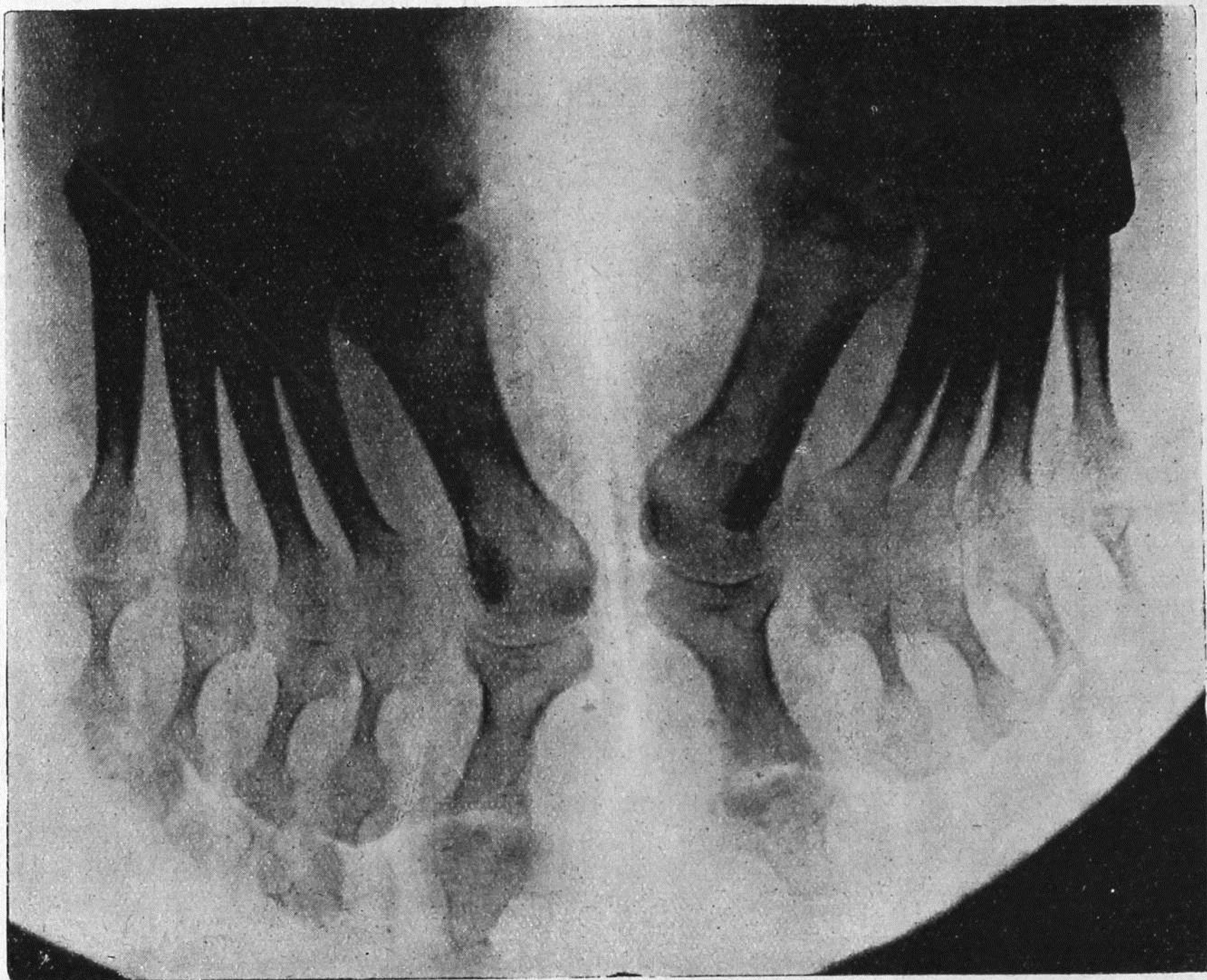


FIG. 5.

Le immagini radiografiche delle ossa delle mani e massime quelle dei piedi hanno messo in evidenza alterazioni importanti, sulle quali intendiamo di richiamare l'attenzione.

È notevole innanzi tutto un atteggiamento tutto particolare delle ossa dei piedi, le quali sono incurvate nella regione plantare e presentano un marcatissimo angolo ottuso nelle unioni dei metatarsi con le falangi delle dita; angolo che è più evidente nel piede destro (fig. 4 e 5). Si constata inoltre una notevole rarefazione dei tessuto dei capi articolari nelle articolazioni metatarso-falangee di entrambi i lati, e in grado minore anche nelle articolazioni interfalangee (fig. 4 e 5). Si osserva pure che la diafisi delle falangi è sensibilmente assottigliata e presenta una rarefazione del tessuto, più accentuata a destra, in proporzione a quello che si manifesta nella diafisi dei me

tatarsi (fig. 4). A carico delle ossa del tarso si notano, nella trama del tessuto, segni di rarefazione e nel complesso un certo grado di atrofia (fig. 4). Questi fatti, qualunque sia il grado di essi, si trovano sempre più marcati a carico delle ossa del piede destro.

Per quanto riguarda poi le ossa delle mani (fig. 6), esse, tranne un lieve assottigliamento delle falangette e una leggiera rarefazione dei capi articolari delle articolazioni inter-falangee di destra non presentano altri fatti degni di nota.

È interessante altresì osservare che le alterazioni ossee sono più spiccate nei punti dove gli arti si presentano più deformati.

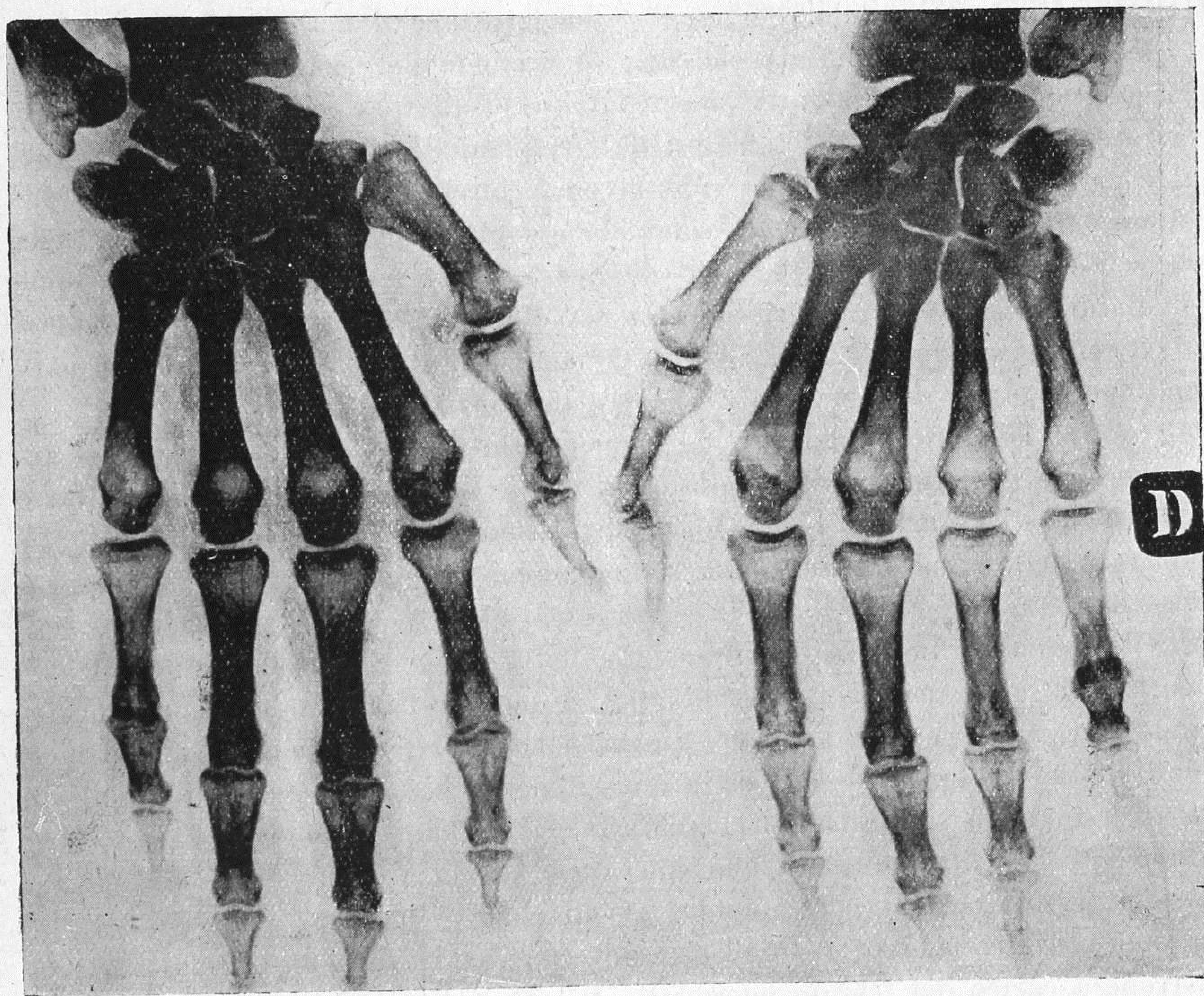


Fig 6.

Queste le alterazioni ossee che abbiamo potuto desumere dalle immagini radiografiche. Quale pertanto è la patogenesi di tali alterazioni, ed in che rapporto esse sono con gli altri disturbi trofici constatati in questi due casi, e che si riscontrano in generale in questa malattia?

È un fatto incontestabile che il sistema nervoso ha sulla nutrizione dei varí tessuti una influenza assai notevole; influenza che si esplica anche sulle parti costitutive del sistema nervoso medesimo.

La degenerazione delle fibre nervose, separate dal loro centro cellulare (degenerazione discendente); l'atrofia delle cellule nervose dietro il taglio dei nervi (degenerazione retrograda); le atrofie muscolari da lesione dei centri trofici; l'alterazione istologica e funzionale di alcune ghiandole (testicoli, ghiandole salivari, ecc.) per turbata connessione col sistema nervoso...; sono tutti fatti indiscutibili che dimostrano questa influenza.

Di meno agevole spiegazione è la causa dei disturbi trofici di altri tessuti (pelle, articolazioni, ossa) in molte malattie del sistema nervoso, per quanto la clinica dimostri di tali alterazioni esempi evidenti e numerosi. Tra le varie teorie, (quella vasomotoria, quella dei nervi trofici, la teoria riflessa del trofismo nervoso, ecc.), quest'ultima nello stato attuale delle nostre conoscenze sembra la più attendibile. Per essa si ammette che il mancato influsso delle eccitazioni periferiche indurrebbe una alterazione del ricambio dei centri, e per conseguenza una iponutrizione dei tessuti: tanto è vero che le trofoneurosi ossee e articolari della tabe e della siringomielia, (e probabilmente di tutte le malattie a localizzazione spinale posteriore), sono unite ad alterazioni della sensibilità; cioè a mancata conduzione degli influssi periferici. Però Dejerine e Thomas dichiarano che non esistono rapporti fissi tra la localizzazione dei disturbi ossei e articolari e quella dei disturbi sensitivi.

Ricerche sperimentali di Schiff, Ollier e di altri autori hanno provato che dopo il taglio dei nervi, si può avere l'atrofia delle ossa.

Inoltre la clinica dimostra che alcune malattie del sistema nervoso si accompagnano a disturbi trofici delle ossa, che si manifestano con la fragilità e le fratture spontanee di esse. Questi fatti sono stati più frequentemente riscontrati nella tabe dorsale, nella siringomielia e nella paralisi generale progressiva.

Ora, considerando la localizzazione della lesione anatomica prevalentemente nelle zone posteriori del midollo in queste ultime malattie, e considerando altresì che nella atassia ereditaria si ha un reperto anatomico non molto dissimile, ci sentiamo autorizzati a ritenere che nelle malattie spinali in cui la lesione sia specialmente localizzata nei cordoni e nelle corna posteriori, si abbia tra gli altri sintomi, una spiccata distrofia a carico delle ossa ed anche dei tessuti cornei (peli, unghia); mentre nelle malattie spinali a localizzazione prevalentemente nelle corna anteriori, si osservano specialmente le distrofie a carico del tessuto muscolare. In effetti le atrofie ossee che si osservano nella poliomielite anteriore, più che vere atrofie, sono invece degli arresti di sviluppo. Certo la teoria riflessa, sostenuta principalmente da Marinesco, ha il suo valore; ed anche nel nostro caso abbiamo trovato disturbi della sensibilità. Resterebbe a constatare se in tutti i casi in cui si sono riscontrate tali distrofie ossee, si erano parimenti notate alterazioni della sensibilità, specie di quella tattile; e se, per esempio nei casi di siringomielia, accompagnati da gravi alterazioni delle ossa, il processo cavitario si era o no diffuso ai cordoni posteriori del midollo spinale, giustificando in tal modo il disturbo della sensibilità in relazione con la distrofia.

Noi ad ogni modo, limitandoci a quello che il reperto radiografico ci ha fornito, e riserbandoci di completare in tempo ulteriore questo studio con il reperto anatomico e istologico, che meglio potrà illuminarci sulla entità e sulla causa delle alterazioni riscontrate, ci sentiamo autorizzati, per ora, a desumere le seguenti conclusioni.

1) Nella malattia di Friedreich, oltre alle distrofie riscontrate in altri tessuti, si osservano delle alterazioni trofiche delle ossa, consistenti in rarefazioni *in toto* della trama del tessuto, e in diminuzione di volume delle ossa medesime. Queste distrofie sono più accentuate nelle ossa del piede, dove più frequenti si riscontrano le deformazioni.

2) Le suddette alterazioni distrofiche ossee sono causate dalla malattia nervosa, nè sono da attribuirsi a cause d'indole differente.

3) La natura di queste lesioni è diversa da quella che induce le atrofie muscolari ed è probabilmente in rapporto con la speciale ubicazione della lesione anatomica.

4) Questi fatti indurrebbero a ritenere, non senza la debita riservatezza, per il tessuto osseo, la possibile esistenza di un centro trofico nelle zone posteriori del midollo spinale.

BIBLIOGRAFIA.

AUSCHER. *La maladie de Friedreich*. Soc. de Biol., 26 luglio 1890.
AUBERTIN. *La maladie de Friedreich*. Arch. génér. de méd., 1904, n. 32.
BIANCHI. *Malattia di Friedreich*. 1883.
BROUSSE. *De l'ataxie héréditaire*. Th. Montpellier, 1882, n. 37.
BONNUS. *Contribution à l'étude de la maladie de Friedreich*. Th. Paris, 1898, n. 282.
BLOCA. *Maladie de Friedreich* (in Manuel de DEBOVE e ACHARD).
CERLETTI e PERUSINI. Rivista di Pat. nerv. e ment., 1905, p. 353 (con bibliografia).
CESTAN e SIGARD. *La maine bote dans la maladie de* ***Friedreich***. Revue neurologique, 1893, p. 1118.
COMBES. *Maladie de Friedreich*. Th. Montpellier, 30 luglio 1902.
CRISPOLTI. *Malattia di Friedreich in una bambina*. Policlinico, Sez. medica, 1909, pagg. 116 e 186.
DEJERINE e THOMAS. *Malattia di Friedreich*. Trattato delle malattie del midollo spinale, 1911.
DEMOULIN. Thèse de Lille, 1902, n. 68.
GUENOT. Thése de Lyon, 1904, n. 183.
HUET. Thése de Paris, 1889.
LAIGNEL-LAVASTINE. Revue neurologique, 1917, p. 297.
KARPLUS. *Friedreich's Krankheit*. Iahrbücher f. psych., etc., Bd. XX, 1901.
MONDIO *E*. Annali di nevrologia, anno 38°, fasc. VI, p. 300.
MARIE. *Maladie de Friedreich*. Trattato di Charcot, ecc., 1894.
MASSALONGO. Policlinico, Sez. medica, 1917, p. 229.
MULLER. Annali di nevrologia, anno 25°, fasc. VI, p. 483.
OPPENHEIM. Trattato delle malattie nervose.
STRÜMPELL. Patologia speciale medica, 1922.
SOAREZ DE SOUZA. Thése de Rio Janeiro, 1887.
WEBER. Deut. medizin. Woch., 1901, p. 676.

IV.

Ospedali civili di Sampierdarena — Reparto malattie nervose
Primario: prof. Silvio Ricca.

Sui rapporti tra ischialgie ed alterazioni della colonna lombare
(Spondilosi e malformazioni)

per il dott. Emanuele Banchieri, *assistente*.

L'interpretazione del fenomeno dolore, sintomo che predomina in molte forme morbose, costituendone a volte la manifestazione più importante e quasi unica, ha subito in questi ultimi anni dei profondi mutamenti. La ricerca continua delle cause delle malattie e dei sintomi delle malattie ha di necessità portato ad un cospicuo smembramento del capitolo delle nevralgie nel quale erano allogate una quantità di forme sostanzialmente diverse fra loro e solo aventi in comune la predominanza del sintoma dolore sugli altri.

L'aver messo in chiaro qualche volta la causa vera ed intima di determinati processi morbosi a decorso squisitamente e quasi solamente doloroso ha contribuito certamente a renderci dubbiosi per catalogare come nevralgico ogni dolore non ben spiegabile. Il problema generale delle nevralgie è stato ultimamente oggetto di un attento studio per opera dell'Alexander (1) il quale ha cercato di fissare i limiti nei quali oggi si può ancora parlare di nevralgia in senso stretto, senza cioè che con questa parola sia necessariamente coinvolto in maniera precipua anche il significato di sintomo. L'Alexander stabilisce come principio che pur essendo ogni nevralgia un dolore, tuttavia ogni dolore non è nevralgia; la nevralgia consta di due ordini di fatti, uno clinico semeiologico, l'altro etiologico. Dal lato clinico semeiologico il processo nevralgico è caratterizzato da dolori che insorgono nel territorio di distribuzione di un nervo periferico, e che sopravvengono ad accessi: ogni accesso graficamente può essere rappresentato da una curva in cui si può distinguere una fase ascendente più o meno rapida, una fase di stato e un fase di discesa: l'andamento complessivo della malattia consiste nel succedersi più o meno frequente di questi accessi, nei periodi intervallari l'ammalato è completamente libero da ogni manifestazione subiettiva ed obiettiva in quanto non è possibile mettere in evidenza alcun fatto patologico (Gesumdheit). In tutto il decorso la malattia non deve dare altri sintomi all'infuori degli accessi di dolori e dal lato eziologico e patogenetico non si deve poter mettere l'attacco doloroso in rapporto con alcuna causa nota. Ogni dolore che non abbia le caratteristiche dianzi dette non può essere chiamato nevralgico nel senso stretto della parola (nevralgia essenziale).

L'Alexander pone giustamente a tipo delle nevralgie la *neuralgia magna* del trigemino. Infatti qui si tratta di una forma morbosa che per tutto il suo decorso non esorbita mai dal solo fatto nevralgico, sopravviene ad accessi che hanno una fisionomia speciale caratteristica e per i quali non è possibile ritrovare una causa anche con esami attenti.

L'A. opportunamente osserva che il concetto delle nevralgie, stabilito nel modo anzidetto, ha un significato affatto provvisorio, poichè la sua ragione di essere dipende dalla insufficienza delle nostre cognizioni in proposito: è infatti solamente una classificazione nosologica basata su dati etiopatogenetici di natura indiscutibile quella che possiede i requisiti per essere considerata stabile. Vi è quindi la tendenza al giorno d'oggi a sovrapporre al concetto della nevralgia essenziale, quello della nevrite senza fatti deficitarii.

Ho creduto opportuno fare questo brevissimo richiamo allo stato attuale del problema delle nevralgie, in quanto questo argomento interessa nei riguardi delle ischialgie delle quali mi occupo nella presente nota.

Infatti è precisamente a proposito di questa forma morbosa che spesso in mancanza di elementi causali sicuri ci si ferma alla diagnosi di nevralgia ischiatica; è da vedere appunto se il quadro clinico semeiologico della ischialgia autorizza a porre questa nel campo delle nevralgie.

La sindrome ischialgica da un punto di vista clinico, qualunque sia la causa che ne sta a base, deve essere compresa nei limiti di una reazione algica localizzata nel territorio di distribuzione del nervo sciatico o anche nel territorio di distribuzione dei collaterali del nervo sciatico, quando la causa del processo sciatico sia da ricercarsi in una zona vicina, o molto vicina all'origine del nervo sciatico stesso; questa reazione algica si rivela spesso con fatti di ipersensibilità nei tronchi nervosi o del territorio di distribuzione dei tronchi nervosi stessi: (come per esempio la dolenzia alla pressione delle masse muscolari, dei punti di affioramento dei nervi, col segno del Lesègue, ecc.); la sindrome ischialgica così concepita comporta solo la presenza di leggeri fatti di *deficit* motori e sensitivi (come l'atrofia muscolare, lievi reperti a carico della reazione elettrica muscolare, diminuzione e assenza del riflesso achilleo, ecc.); la comparsa di fatti di *deficit* importanti a carico della sensibilità e della motilità nei territori di innervazione ricordati, dimostra che si è al di là del fatto ischialgico o radicolalgico e che si tratta di neurite o di radicolite nel senso solito della parola.

È chiaro che la denominazione di ischialgia nei casi in cui, e sono abbastanza frequenti, si ritrovano leggeri fatti di indole nevritica sopra ricordati, è giustificata solamente in senso clinico, mentre non lo è affatto se con essa vogliamo alludere ad un processo nevralgico essenziale.

L'analisi poi del modo di svolgersi degli attacchi dolorosi, la presenza di fatti obiettivi rilevabili anche all'infuori dell'attacco doloroso, come è possibile osservare in molti ischialgici, quali sarebbero le contratture riflesse (p. es., la tensione bilaterale o unilaterale (scoliosi) dei muscoli delle doccie lombosacrali, il segno del Kernig, ecc.), la dolenzia alla pressione dei tronchi nervosi nelle masse muscolari ecc., sono tutti fatti che permettono moltissime volte, anche nelle ischialgie che non presentano i leggeri fatti di indole neuritica sopra ricordati, di concludere in senso negativo per quanto riguarda la nevralgia essenziale. Lo stesso segno del Lesègue la cui mancanza è rara nelle ischialgie è interpretato dall'Alexander come un segno che autorizza ad escludere le ischialgie che lo presentano dal campo delle nevralgie essenziali in quanto questo sintoma sta a dimostrare una alterazione patologica obiettiva a

carico del nervo sciatico, il quale fatto costituisce un elemento contrario alla diagnosi di nevralgia essenziale per la quale è inteso che non deve essere possibile mettere in evidenza altro sintomo all'infuori del dolore accessuale.

Le sindromi ischialgiche possono essere comprese in tre categorie:

1) Sindromi ischialgiche da processi regionali, cioè in chiara dipendenza causale con fatti morbosi noti; sono queste, p. es., le ischialgie sintomatiche di un morbo di Pott lombare o sacrale, di una coxite, di un tumore addominale, ecc. Si tratta di ischialgie le quali a seconda del processo che sta a base di esse, o a seconda del modo con cui i tronchi nervosi sono coinvolti nel processo possono o no rimanere allo stadio algico, ovvero passare nel campo manifestamente nevritico, evolvere cioè verso fatti di *deficit* importanti.

2) Sindromi ischialgiche in dipendenza di fatti tossici o tossi-infettivi: queste forme spesso si limitano al solo fatto ischialgico, sono sempre ricollegabili o ad una intossicazione o ad una tossi-infezione (ischialgie diabetiche, nel decorso di una malattia infettiva, ecc.).

3) Sindromi ischialgiche idiopatiche. È questo un gruppo di ischialgia la cui classificazione viene fatta più in base al criterio clinico semeiologico che in base ai dati etiologici, in quanto essi o non sono noti o la loro importanza vera è ancora discussa.

Sono ischialgie che nella evoluzione complessiva non sorpassano mai lo stadio algico nel senso che non si notano mai fatti deficitarii notevoli: la manifestazione algica in queste forme assume l'andamento di episodi dolorosi di durata variabile ma non eccessivamente lunga, che hanno tendenza a volgere verso la guarigione, ma altresì manifesta tendenza alla recidiva immediata o protratta. L'anamnesi di questi infermi rivela infatti che spesso essi hanno già sofferto di altre ischialgie.

È di questo terzo gruppo che comprende le ischialgie idiopatiche, per le quali sono man mano resi noti degli elementi causali, che io mi occupo nella presente nota nei riguardi di un particolare punto di vista riferentesi alla etiologia ed alla patogenesi di alcune di queste.

*
* *

Nelle ischialgie idiopatiche il dolore è localizzato dall'ammalato in territorii che non sono strettamente e solamente quelli di distribuzione del nervo sciatico (così a volte il dolore è sentito anche all'inguine, alla parte anteriore ed interna della coscia, alla parte superiore della natica, ai lombi, ecc.). Su tale fatto il Ferrio (2) ha richiamato l'attenzione in un suo lavoro: esso ha infatti osservato come in una serie di ammalati fosse possibile mettere in evidenza i cosidetti segni del crurale. L'A. vede in ciò una conferma dell'origine alta delle ischialgie, nel senso che spesso si tratta non di pure ischialgie, ma più propriamente di radicolalgie lombo-sacrali.

Questo modo di interpretare le ischialgie nei riguardi della sede di origine ha trovato un appoggio da quanto ha dimostrato l'esame del l. c. r. di questi malati. Si è infatti constatato come esso frequentemente si presenta alterato; in massima i reperti ottenuti concordano nell'ammettere che in queste forme il fatto importante consiste nei casi positivi, in un modico aumento della al-

bumina totale. Per quanto riguarda la mia esperienza io ho praticato l'esame del l. c. r. in trenta ammalati di ischialgia sempre durante la fase attiva dell'episodio ischialgico, ed ho trovato una percentuale di liquidi non normali di circa il 50 %.

Le alterazioni che ho riscontrate si riferiscono principalmente all'aumento delle sostanze proteiche (dal 0.30 all'1 per mille in media; solo in un caso 1.50 per mille): non mai linfocitosi al conteggio del Nageotte; le prove colloidali (oro colloidale) mi diedero sempre dei risultati non utilizzabili dal punto di vista diagnostico, cioè curve basse, che si possono riferire al tipo seguente: 1112210000.

Tralasciando per ora la interpretazione di tale reperto nei riguardi del suo significato stretto per quanto si riferisce alla ischialgia, se cioè esso stia a rappresentare un dato per ammettere l'origine radicolare endorachidea delle ischialgie, o piuttosto esso debba essere considerato come un fatto secondario, dipendente cioè da peculiari condizioni anatomiche che si verificano in questi casi (come vorrebbe per esempio il Sicard (3), il quale è dell'opinione che l'iperalbuminosi che si osserva frequentemente nel liquido cefalo rachidiano degli ischialgici sia dovuta ad un disturbo del circolo refluo venoso delle radici nervose, che si produce in corrispondenza del punto di passaggio di queste attraverso i tratti osseo-legamentosi della colonna lombo-sacrale, in conseguenza di processi patologici particolari di tali parti (*Nevrodocites* e *Funicolites*)), è certo che il trovare alterato il l. c. r. costituisce un punto fermo che ci permette senz'altro di orientarci in questi casi per quanto si riferisce alla sede di origine del processo, più in alto della zona tronculare dei nervi.

D'altra parte poi l'indagine clinica nelle ischialgie idiopatiche richiama effettivamente per vari segni l'attenzione alla regione lombo-sacrale. Infatti spesso all'episodio ischialgico precede una fase di dolori lombari, esso frequentemente lascia una sequela di dolori analoghi: indagando inoltre nell'anamnesi remota di questi soggetti si constata che spesso essi già hanno sofferto di lombaggini periodiche.

I dati poi dell'esame clinico sono ancora più importanti al riguardo; la sintomatologia lombare obiettiva intesa nel senso di segni patologici rilevabili a carico della regione lombo-sacrale (come, per esempio, la tensione unilaterale (scoliosi), o bilaterale di intensità variabile delle masse muscolari delle docce vertebrali della regione, la dolenzia locale o irradiata alla percussione, la diminuita mobilità del tratto lombare della colonna, ecc.) si osserva abbastanza frequentemente negli ischialgici. Così pure non è infrequente la constatazione in questi malati del segno del Kernig quasi sempre omolaterale, qualche volta bilaterale, ma sempre più accentuato dal lato colpito. Questo sintoma in alcuni casi può dominare talmente il quadro clinico inceppando la motilità passiva anteriore del tronco del soggetto (e in tal caso si associa quasi sempre a notevole spasmo estensorio della colonna) da imprimere al quadro clinico un aspetto meningiforme.

L'assenza di questo segno nelle ischialgie tronculari (per es., da lesione del bacino), la quasi costante associazione di esso alla sindrome spasmodica estensoria della colonna e coi segni di sofferenza della regione lombare, indu-

cono a ritenere che il fenomeno del Kernig ischialgico rappresenti un fatto riflesso legato ad alterazioni della regione lombare in genere e quindi da poter essere usufruito come documentazione di una sede lombare del processo ischialgico. Io esaminando per i fini che mi propongo colla presente nota le storie cliniche di una serie di ammalati di ischialgia idiopatica, ho potuto constatare come la sintomatologia lombare risulti presente in un numero veramente grande di casi.

Su 220 ammalati esaminati durante l'attacco ischialgico ho rilevato come su 154 esisteva qualche segno obiettivo a carico della regione lombo-sacrale. Dalla tabella che segue (Tabella N. 1) risulta che i segni obiettivi lombari

Tabella N. 1.

Casi N. 220

Tensione dei muscoli delle docce sacro-lombari				Motilità colonna lombo-sacrale		Dolenzia alla percussione regione lombo-sacrale		Segno del Kernig unilaterale o bilaterale		Almeno uno dei sintomi segnati a fianco	
a prevalenza unilaterale (scoliosi)		a prevalenza bilaterale									
Assente	Presente	Assente	Presente	Normale	Alterata	Assente	Presente	Assente	Presente	Assente	Presente
154	66	134	86	130	90	70	150	78	142	66	154

che più frequentemente ho riscontrato nei miei ammalati sono il segno del Kernig e la dolenzia alla percussione della regione lombo-sacrale; meno frequentemente ho ritrovato presenti gli altri segni, quali la diminuita mobilità della colonna lombo-sacrale, la tensione delle masse muscolari delle docce vertebrali della colonna lombo-sacrale, la scoliosi.

La valutazione complessiva quindi della sintomatologia subiettiva ed obiettiva dell'episodio ischialgico e del suo modo di svolgersi conforta molto l'ipotesi della origine lombo-sacrale di queste forme.

Questa questione è stata nuovamente ripresa in esame negli ultimi anni, in quanto che la constatazione di determinate alterazioni a carico della parte scheletrica della regione lombo-sacrale ha indotto nella supposizione di essere sulla buona strada per la sistematizzazione definitiva di queste forme. Le indagini a questo riguardo sono state eseguite specialmente coll'aiuto della radiologia. I dati radiologici che maggiormente hanno attirato l'attenzione in quanto sono stati posti in relazione causale con certe sindromi lombo-ischialgiche sono principalmente di due specie: le anomalie costituzionali di posizione e di sviluppo di alcune vertebre lombari e fatti di reumatismo cronico deformante delle vertebre stesse (spondilosi lombare cronica). Dimodochè il gruppo delle ischialgie idiopatiche dovrebbe in base a tali dati essere nuovamente frazionato, diviso cioè a seconda la diversa origine in ischialgie da anomalie congenite delle vertebre lombari, in ischialgie da spondilosi lombare, ecc.

Vi è da domandarsi però a proposito di queste interpretazioni se la prova del sicuro rapporto fra causa e malattia sia stata raggiunta in maniera sufficientemente probativa. Questa domanda trova la sua ragione di essere specialmente nel fatto che spesso il reperto radiologico positivo o negativo rappresenta

per così dire una accidentalità di esame, nel senso che l'analisi del quadro morboso inteso in senso clinico non permette sempre di decidere se esso appartenga ad un tipo piuttosto che ad un altro.

La dimostrazione di un tale fatto necessita, come ben si comprende, la utilizzazione di un materiale molto numeroso e un attento esame di ogni singolo fatto, poichè è solamente una minuta disamina di tutti i dati quella che effettivamente può riuscire veramente utile al riguardo.

Il discreto numero di ammalati di ischialgia idiopatica che ho avuto occasione di osservare e di seguire nei passati anni in questo reparto spedaliero, e dei quali ho praticato quando era possibile l'esame radiologico, mi ha indotto a rivederne le singole storie cliniche, allo scopo di mettere in evidenza se i risultati lo permettevano, di dati utilizzabili per la risoluzione del quesito di cui sopra ho accennato, riferentesi cioè alla importanza dei reperti radiologici lombari nella eziopatogenesi delle ischialgie idiopatiche. Infatti mentre che sul principio quando fu richiamata da vari autori l'attenzione su tali reperti ci era sembrato ad una prima impressione che effettivamente la presenza di alterazioni radiologicamente evidenti a carico dei segmenti lombari, si accompagnasse altresì ad una speciale impronta clinica generale del quadro morboso, tanto da propendere verso l'opinione che si potesse in base ai dati clinici sospettarne l'esistenza, col moltiplicarsi delle osservazioni, tale convinzione andò a poco a poco facendosi più incerta, poichè il rapporto tra quadro clinico e reperto radiologico non apparve sempre tanto chiaro, dimodochè spesso la positività o meno di tale reperto costituiva un dato che non sempre poteva essere utilizzato nè dal punto di vista discriminativo, nè da quello prognostico o curativo.

I punti che ho creduto utile ad essere indagati sono stati i seguenti: anzitutto conoscere la percentuale degli ammalati affetti da ischialgia idiopatica con reperto radiologico lombare positivo, e la percentuale degli ammalati a reperto radiologico lombare negativo: in secondo luogo indagare l'andamento generale dell'episodio ischialgico in queste due categorie di infermi e conoscere la frequenza negli stessi della sintomatologia lombare obiettiva. Che se in base a tali dati fosse possibile effettivamente questa distinzione, è chiaro che ogni tentativo di frazionare il gruppo delle ischialgie idiopatiche secondo i nuovi punti di vista, apparirebbe più logico e accettabile; il contrario invece accadrebbe se la possibilità di distinguere una forma dall'altra fosse possibile solamente in base ai dati radiologici: questa seconda possibilità non può certamente apparire inaccettabile, è necessario però che in questo caso la dimostrazione persuasiva della reale importanza di questi fattori etiologici e patogenetici sia corredata da una documentazione di fatti e di dati molto più ampia che nel primo caso.

La mia casuistica si riferisce a 220 ammalati di ischialgia idiopatica. Non in tutti questi ammalati, e se ne comprende facilmente la ragione, è stato possibile praticare l'esame radiologico. Ad ogni modo le cifre percentuali nei riguardi dei singoli reperti si riferiscono sempre al numero reale di ammalati nei quali tali esami furono praticati, numero che è notato per ogni caso.

Una prima constatazione importante specialmente dal punto di vista pra-

tico e diagnostico ho fatto nell'esaminare dati anamnestici, l'alta percentuale di ammalati in cui l'episódio ischialgico per il quale si sono presentati all'esame, era stato già preceduto negli anni avanti da uno od altri analoghi episodi. Su 220 ammalati 112 avevano già sofferto precedentemente di episodi ischialgici, nel 50 % circa quindi si trattava di ischialgia idiopatica recidivante; quasi sempre la recidiva era dallo stesso lato, meno frequentemente dal lato opposto.

Nè è possibile discriminare se nell'altra metà dei miei ammalati l'episodio ischialgico attuale rappresenta realmente l'unico episodio di tutta la vita, o viceversa esso fosse il primo di una serie di analoghi episodi che si dovranno poi succedere negli anni seguenti: solo una prolungata osservazione di anni può risolvere tale quesito. Quindi mentre è chiara la importanza del dato positivo, per quanto si riferisce al dato negativo, esso deve essere considerato come un dato non utilizzabile.

L'esame radiologico è stato praticato solamente in 105 ammalati e riguarda la colonna dorsale inferiore, lombare, sacrale e le articolazioni coxofemorali nei casi in cui il quadro clinico richiamava per qualche dato su esso.

Gli esami radiologici sono stati praticati dai primari radiologi di questo Ospedale, dott. Porro per gli anni 1920 e 22 e dott. Bianchi per gli anni 1922-23 e che sentitamente ringrazio per gli schiarimenti di volta in volta gentilmente fornitimi.

Le alterazioni vertebrali notate sono: le malformazioni del tratto lombosacrale della colonna (sacralizzazione della V vertebra lombare, spondilolistesi, rachischisi, ecc.), e le alterazioni del tipo spondilosico nelle sue varie forme.

Aggiungo che per ogni caso ho tenuto solo per positivi quei reperti in cui le suddette alterazioni erano nette e sicure.

Su 105 ammalati di ischialgia idiopatica esaminati ho trovato che 63 avevano la radiografia lombare negativa e 42 avevano la radiografia lombare positiva. Nel seguente specchietto ho notato i dati rilevati a questo riguardo dividendo gli ammalati in recidivanti e non recidivanti. (Vedi tabella N. 2).

TABELLA N. 2.

N. 105 casi di ischialgia	Esame Radiografico		
	Positivo per alterazioni del tipo		Negativo
	Spondilosico	Teratologico	
Forme recidivanti (casi N. 56) . . .	19	3	34
Forme non recidivanti (casi N. 49) . .	16	4	29
Totale	35	7	63

Si ha quindi una percentuale del 60 % degli ammalati presi in totalità in cui la radiografia è risultata negativa ed una percentuale del 40 % in cui la radiografia è risultata positiva.

Ed è interessante notare come la percentuale delle ischialgie recidivanti a reperto radiologico positivo è all'incirca uguale a quella delle ischialgie a reperto radiologico negativo, e cioè di circa il 50 % (22 casi radiologicamente

positivi contro 34 casi radiologicamente negativi per le forme recidivanti e 20 casi radiologicamente positivi contro 29 casi radiologicamente negativi per le forme non recidivanti), il che indica che non vi è una differenza sostanziale di decorso tra i due tipi, radiologicamente considerati, nelle nostre ischialgie.

Per quanto riguarda i reperti positivi, nella gran maggioranza dei casi si tratta di alterazioni del tipo spondilosi lombare deformante (circa l'83 %), le alterazioni teratologiche sono nei miei casi presenti in un numero veramente esiguo (17 % circa).

Reputo inutile, per i fini di questa nota, fare noti tutti i dati di ordine clinico-semeiologico che ho rilevato nell'esaminare analiticamente le storie dei miei infermi, solo mi preme di esporre i dati percentuali relativi alla sintomatologia lombare obiettiva, in quanto essi posti a confronto con quelli ricavati dall'esame radiologico possono riuscire interessanti nei riguardi della interpretazione di questi ultimi.

Ho creduto opportuno riunire in tre tabelle questi dati perchè in tale maniera riesce più interessante e pronto il confronto. (Vedi tabella nn. 3, 4 e 5).

Tabella N. 3.

	L'episodio ischialgico si è risolto	
	entro 6 mesi	al di là dei 6 mesi
N. 170 casi di ischialgia di cui:		
N. 60 con esame radiologico lombare — positivo (casi N. 29)		6
N. 60 con esame radiologico lombare — negativo (casi N. 31)	27	4
N. 110 senza esame radiologico lombare.	94	16
Totale.	144	26

Dalla tabella n. 3 si deduce che nell'85 % circa dei miei casi l'episodio ischialgico si è risolto in un periodo di tempo non superiore ai mesi 6 (144 casi con risoluzione entro i 6 mesi e 26 casi con risoluzione al di là dei 6 mesi). La maggior parte di questi ultimi guarì entro i 12 mesi, solo eccezionalmente la risoluzione si protrasse al di là dei 12 mesi; in questi casi in genere si trattava di ammalati neuropatici con note ipocondriache tali da far supporre che sul fatto algico si fosse impiantato un processo di perseverazione mentale.

Per quanto riguarda i casi con risoluzione entro i 6 mesi, nel 50 % circa di questi la risoluzione avvenne in un mese, o poco più; nel 25 % circa in tre mesi, o poco più; nel 15 % circa in quattro mesi, nel 10 % circa in 6 mesi, come risulta dalla tabella n. 4.

Ed è interessante osservare come lo stesso fatto si ripete tanto per gli ammalati a reperto radiologico lombare positivo, come per quelli a reperto radiologico lombare negativo, sia che si tratti di ischialgia recidivante o no.

Dal punto di vista pratico da questa constatazione ne consegue una deduzione molto interessante, e cioè se l'attacco ischialgico acuto idiopatico ha una tendenza spontanea a risolversi in un periodo di tempo che in genere non supera i mesi tre e che solo eccezionalmente va al di là dei mesi sei.

Per quanto si riferisce ai dati relativi alla sintomatologia lombare obiettiva (vedi tabella n. 5) risulta che questa è presente nella stessa percentuale approssimativa sia nelle forme a reperto radiologico positivo, che nelle forme a reperto radiologico negativo, tanto per le forme recidivanti che per le forme non recidivanti, e che anche per questi casi i sintomi lombari più frequenti a riscontrarsi sono il segno del Kernig, e la dolenzia alla pressione della porzione lombo-sacrale della colonna vertebrale, meno frequente è la constatazione degli

TABELLA N. 4.

Ammalati nei quali l'episodio sciatico si è risolto entro 6 mesi (casi N. 144)
(L'85% circa della totalità)

In questi la risoluzione avenne in mesi:			1,0 poco più	3,0 poco più	4,0 poco più	6
Casi senza esame radiologico (N. 94)		forme recidivanti (N. 48)	24	13	7	4
		forme non recidivanti (46) . . .	22	12	7	5
Casi con esame radiologico (N. 50).	*positivo (N. 23)*	forme recidivanti (N. 11)	5	3	2	1
		forme non recidivanti (N. 12) . .	7	4	0	1
	negativo (N. 27)	forme recidivanti (N. 17)	9	5	1	2
		forme non recidivanti (N. 10) . .	4	3	3	0
Totale			71	40	20	13

altri segni quali la diminuzione della mobilità della colonna lombo-sacrale, la tensione delle masse muscolari delle docce, la scoliosi.

Paragonando questi dati con quelli relativi all'esame radiologico facilmente si arriva alla deduzione che non è possibile in base a questi elementi distinguere gli ammalati a reperto radiologico positivo da quelli a reperto radiologico negativo.

*
* *

I primi a rivolgere l'attenzione sulla possibilità che anomalia del tratto lombo-sacrale della colonna vertebrale potesso essere la causa di certe sindromi lombo-ischialgiche sono stati gli autori americani (Adams ed altri); essi si sono occupati specialmente della sacralizzazione della V vertebra lombare. Questi AA. non esitarono a vedere in alcuni casi un rapporto diretto fra i due fatti, interpretando questo nel senso di una compressione sul 5° nervo lombare causata dalla anomalia di posizione della V vertebra lombare, tanto che ricorsero anche all'intervento chirurgico nell'intento di togliere le parti che essi reputavano potessero disturbare, irritandolo, il 5° nervo lombare. È merito però specialmente della radiologia italiana quello di avere profondamente ed ampiamente sviluppato l'argomento tanto dal punto di vista casuistico quanto da quello interpretativo. Così il Serra (4) già dal 1914 aveva accuratamente stu-

TABELLA N. 5.

Sintomatologia lombare negli ammalati per i quali è stato praticato l'esame radiologico

			nei riguardi della frequenza dei varii sintomi										in totalità	
			Tensione dei muscoli delle docce sacro-lombari				Motilità della colonna lombo sacrale		Dolenzia alla percussione regione sacro-lombare		Segno del Kernig unilaterale o bilaterale		(almeno uno dei sintomi notati a fianco)	
			a prevalenza unilaterale (scoliosi)		a prevalenza bilaterale									
			Assente	Presente	Assente	Presente	Normale	Alterata	Assente	Presente	Assente	Presente	Assente	Presente
Casi N. 105	Con esame radiografico positivo (N. 42)	forme recidivanti (N. 22)	17	5	14	8	12	10	7	15	7	15	4	18
		forme non recidivanti (N. 20)	16	4	12	8	12	8	5	15	5	15	4	16
	Con esame radiografico negativo (N. 63)	forme recidivanti (N. 34)	28	6	26	8	20	14	10	24	5	29	4	30
		forme non recidivanti (N. 29)	21	8	23	6	21	8	8	21	8	21	6	23
		Totale N (105)	82	23	75	30	65	40	30	75	25	80	18	87

diato dal lato radiologico dei casi di anomalie scheletriche del tratto lombo-sacrale: successivamente il Bertolotti (5) in una serie di lavori richiamò documentando ampiamente i suoi reperti, l'attenzione nella possibilità di rapporti tra anomalie vertebrali e sindrome lombo-ischialgiche; e con lui e collo stesso intento altri numerosi AA. italiani, quali Rossi (6), Coleschi (7), Schiassi (8), Lupo (9), Albanese (10), Roccavilla (11), ecc.

Contemporaneamente altri o gli stessi AA. si sono occupati dei reperti radiologici lombari relativi alla presenza in ammalati con dolori lombo-sciatici, di fatti di spondilosi deformante cronica lombare, quali, per es., Yungdhal (12), Ricca (13), Bertolotti (14), Leri (15), ecc.

Il quesito relativo alla interpretazione di tali reperti non è ancora risolto in modo definitivo, quantunque alcuni a questo proposito non esitano ad ammettere come evidente un rapporto diretto fra i due fatti.

Per quanto riguarda l'interpretazione del reperto delle anomalie scheletriche questi in massima spiegano la genesi del fatto lombo-ischialgico mettendo in prima linea l'elemento osseo, si tratterebbe cioè di un fatto meccanico in quanto che per l'anomalia di posizione delle varie parti scheletriche le radici lombari, per es., il 5° nervo lombare per rimanere nel campo della sacralizzazione della V lombare verrebbero ad essere facilmente soggette a fatti irritativi per compressioni, stiramenti anormali, ecc.: altri di questi invece, pure ammettendo come causa diretta e prima l'anomalia scheletrica, tendono a dare anche importanza ad altri fatti d'indole però accessoria (cause reumatiche, ecc.).

Di contro a questi vi è chi sostiene come non sia ancora sufficientemente provato il rapporto fra causa (anomalia vertebrale) ed effetto (dolori). Per esempio il Leri (15) nei riguardi della sacralizzazione della V vertebra lombare ha potuto constatare esaminando un certo numero di radiografie, come questo reperto si trovi abbastanza facilmente anche in ammalati che mai hanno sofferto di dolori lombo-sciatici. Inoltre poi spesso in ammalati con dolori lombo-sciatici e con sacralizzazione unilaterale non sempre il dolore sciatico era dalla parte sacralizzata, dimodochè effettivamente in tali casi non appariva tanto chiaro come il fatto doloroso potesse essere messo in rapporto con l'anomalia scheletrica, se questa agiva con un meccanismo diretto. In complesso quindi il Leri si mostra riservato relativamente a queste questioni e tende piuttosto ad ammettere che in molti casi siano altre le cause alle quali devono essere ricollegate le ischialgie (per es., reumatismo cronico vertebrale, ecc.).

Così Zimmern, Lauret e Weil (17) pei quali la questione del rapporto tra i due fatti non può essere senz'altro risolta in senso positivo, pur ammettendo però che in qualche caso il rapporto non possa del tutto essere negato.

L'interpretazione positiva non è infatti tale da non offrire dei punti discutibili.

Innanzi tutto partendo da dei concetti generali, a parte il fatto che sembra constatato di una relativa frequenza di tali anomalie anche in individui indenni da dolori lombo-sciatici, e se ne comprende la ragione in quanto che bisognerebbe seguirli per molti anni, si può obiettare che non si compisce troppo bene l'andamento nettamente episodico e ciclico che presentano con una

frequenza veramente impressionante gli ammalati di ischialgia idiopatica: andamento episodico su cui già da tempo si è insistito e che dà una impronta speciale a queste forme e che serve a differenziarle spesso dalle altre ischialgie a carattere sintomatico grossolano, come pure non si comprende troppo bene la insorgenza in genere tardiva dei sintomi. Per quanto riguarda questa ultima obbiezione i sostenitori della teoria di un rapporto diretto contrappongono che è solamente nell'età di sviluppo scheletrico completo che tali anomalie determinano quelle condizioni locali speciali per cui può insorgere il fatto doloroso (restringimento dei fori di congiunzione, dei canali osseo-legamentosi, ecc.); però anche ammettendo un tale fatto rimane da spiegare l'andamento episodico: difatti non è sempre possibile ricollegare ogni singolo episodio con qualcuna di quelle cause concomitanti spesso citate come cause che ne favoriscono l'esordio, quali sono gli sforzi bruschi, i traumatismi, ecc. e non mancano d'altra parte episodi ischialgici genuini che iniziano in modo brusco ed improvviso in occasione o no con traumi o sforzi, e anche con una sintomatologia imponente (contratture, ecc.) e in cui un esame radiologico anche accurato non svela nulla di anormale a carico della colonna lombare.

La rarità poi dei fatti di *deficit* importanti, sensitivo e motorio (a parte si intende i leggeri fatti di indole nevritica che di solito sono comuni a ritrovarsi e che non esorbitano mai al di là di un certo limite, quali sono: la leggera atrofia, l'assenza del riflesso achilleo, ecc., mi sembra costituisca a questo proposito un dato contrario almeno per quanto riguarda il meccanismo di estrinsecazione. Infatti ammettendo un meccanismo di compressione o di irritazione sui tronchi nervosi di natura ossea tali sintomi di *deficit* non dovrebbero essere poi tanto rari ad osservarsi e che ciò dovrebbe effettivamente accadere trova appoggio anche dal confronto di quanto succede a proposito di certe anomalie scheletriche di altri stati della colonna vertebrale: mi riferisco qui alle costole sopra numerarie cervicali le quali frequentemente si manifestano con una sintomatologia ben netta di *deficit* motorio e sensitivo a carico delle radici nervose innervanti gli arti superiori.

Una discriminazione un po' attenta dell'argomento induce quindi nella convinzione che pur ammettendo un rapporto fra i due fatti sia necessario anche l'intervento di fattori diversi da quelli di indole meccanica; questa ipotesi nel campo delle anomalie scheletriche di questa porzione della colonna vertebrale trova sostegno anche nella considerazione della posizione tutta speciale in cui viene a trovarsi questo segmento del corpo nei riguardi della statica: la V vertebra lombare che è destinata come giustamente rilevano il Bertolotti ed i suoi collaboratori, a sopportare tutto il tronco, è una vertebra fulcrale per eccellenza: si comprende come alterazioni nella posizione di questa possano determinare facilmente posizioni viziate le quali vengono così a creare un *locus minoris resistentiae* per cui rimane facilitato l'impiantarsi di processi patologici di un determinato tipo e di cui per ora una conoscenza ben precisa non l'abbiamo. In questo modo ci riesce molto più facile di spiegare l'andamento ciclico di queste forme, che spesso recidivano senza alcun motivo afferrabile. Con questo modo di interpretazione le anomalie scheletriche della colonna lombare verrebbero se non sempre almeno in molti casi ad acquistare

importanza, specialmente dal punto di vista di creare delle condizioni facilitanti l'insediarsi nel processo morboso.

Per quanto si riferisce alla spondilosi lombare le opinioni sono meno discordi: qui si tratta di un processo morboso che sappiamo essere di natura evolutiva, nei riguardi del quale non urta contro il criterio clinico l'ammissione che pur presentando la malattia un andamento lentamente progressivo nel complesso, possa occasionalmente subire delle riacutizzazioni durante le quali si abbia la possibilità di un interessamento anche dei tessuti viciniori (per esempio tronchi nervosi) e ciò senza entrare affatto nella discussione del modo con cui tale compromissione possa avvenire. Questa maniera di interpretare i fatti trova appoggio altresì osservando quanto succede a proposito dello stesso processo morboso quando esso risiede in altre parti dell'organismo.

L'analisi delle storie cliniche degli ammalati affetti da artrite deformante cronica delle articolazioni coxo-femorali sono molto istruttive a questo proposito: questi ammalati si possono dividere in tre categorie: ammalati con sintomatologia subiettiva locale, ammalati con sintomatologia subiettiva locale ed irradiata (cioè a tipo sciatico, o crurale), ammalati con sintomatologia subiettiva solo, o quasi solo irradiata: non infrequentemente succede che lo stesso ammalato offra alternativamente la possibilità di queste tre specie di sintomatologia dolorosa, come pure non sono rari ad osservarsi i casi di artrite deformante coxo-femorale che si rilevano solo in una determinata epoca sotto forma di attacchi dolorosi sciatici o crurali, mentre l'esame radiologico dimostra che essi datano da molto tempo. In questi casi il fatto algico irradiato, o locale quando esiste, subisce un andamento episodico con una fase di ascesa, una fase di stato e una fase di discesa e con periodi intervallari liberi o abbastanza liberi.

Un processo quindi di reumatismo deformante della articolazione dell'anca può compiere tutta, o quasi tutta la sua evoluzione senza che i tronchi nervosi vicini vengano coinvolti nel processo sotto forma di dolori sciatico crurali, come pure vi è la possibilità che questa compromissione avvenga in un determinato periodo della evoluzione del processo osteo-articolare e solo temporaneamente.

Ora, nei riguardi dell'artrite deformante dell'anca, la relazione tra causa (processo morboso osteo-articolare), ed effetto (fatto algico locale, od irradiato) ha effettivamente delle serie ragioni di indole diversa per poter essere ammessa. La possibilità quindi di avere a proposito della articolazione coxo-femorale un quadro morboso prodotto da un processo di reumatismo cronico deformante che ha delle analogie con quanto si osserva nelle ischialgie, costituisce un fatto che torna certamente a sostegno della ipotesi che un rapporto tra i due fatti (spondilosi e dolori lombo ischialgici) possa essere ammessa. Esempi consimili non mancano in ogni campo della patologia e possono contribuire tutti alla risoluzione di questo quesito patogenetico.

Le stesse obbiezioni che ho riferito nei riguardi delle modalità con cui le anomalie scheletriche arrivano a compromettere i tronchi nervosi vicini possono agevolmente ripetersi anche per quanto riguarda la spondilosi lombare: l'ipotesi che si tratta di uno strozzamento dei fori di coniugazione di natura

permanente non regge con quanto si osserva: infatti anche qui gli episodi sono ciclici, anche qui molto raramente si osservano fatti di *deficit* di una certa importanza, ecc.

I fatti algici se pure sono dovuti al fatto spondilosico devono quindi essere piuttosto messi in rapporto con attivazioni episodiche del processo osteo-articolare, durante le quali vengono coinvolte nel processo probabilmente per un meccanismo di infiammazione collaterale anche le radici nervose vicine. In questo modo resterebbe spiegato in modo più soddisfacente l' andamento ciclico di queste forme morbose che rimane poco comprensibile ammettendo un fatto di natura meccanica permanente.

Queste sono, esposte sommariamente, le principali idee relative a questo argomento ed alcune delle obbiezioni che al riguardo possono essere fatte.

I risultati che io ho avuto esaminando le storie dei miei infermi sono principalmente i seguenti:

1) La percentuale degli ammalati di ischialgia recidivante risulta essere all'incirca uguale tanto in quelli ad esame radiologico positivo che in quelli ad esame radiologico negativo; altrettanto risulta per quanto si riferisce alla sintomatologia clinica lombare.

2) La percentuale degli individui a reperto radiologico positivo lombare è un po' inferiore (del 20 %) a quella degli individui a reperto negativo.

3) Dalla durata media dei singoli episodi ischialgici non si possono avere dati sufficientemente probativi per distinguere gli ammalati di una categoria da quelli di un'altra categoria.

Il fattore lombare radiologicamente dimostrabile non influisce quindi in modo sicuro nè sulla durata dell'episodio ischialgico acuto, nè sulla tendenza alla recidiva, nè sulla sintomatologia lombare obiettiva. La deduzione che deriverebbe da questi risultati dovrebbe essere quella di rimanere dubbiosi relativamente alla importanza dei reperti radiologici lombari nella eziopatogenesi del fatto ischialgico.

E da tenere però presente a questo riguardo che se il rapporto fra i due fatti dalle mie indagini non è sufficientemente provato, non vi sono però nemmeno dei dati che possono condurre ad una conclusione contraria. *Ne risulta quindi che il raffronto tra il reperto radiologico lombare e il quadro clinico-semeiologico nelle ischialgie idiopatiche non è sufficiente preso in sè e per sè per discriminare il problema.* In mancanza di dati di indole diretta ed indiscutibile, che finora purtroppo difettano, riuscirebbe certamente molto utile a questo proposito un confronto tra la percentuale dei reperti radiologici lombari positivi (tanto per quanto si riferisce alle alterazioni di indole teratologica, quanto alle alterazioni del tipo spondilosico) in individui di una certa età ed a anamnesi remota e prossima negativa per dolori lombo-sciatici, e la percentuale dei reperti radiologici lombari positivi in individui della stessa età media con anamnesi remota o prossima positiva per dolori lombo-sciatici: perchè se la percentuale dei primi risultasse in modo molto sensibile minore di quella dei secondi è certo che l'ipotesi di un rapporto di causa ed effetto nei riguardi di questi reperti acquisterebbe molto nella sua attendibilità, specialmente se le ricerche fossero rivolte ad un numero veramente rilevante di casi.

A proposito però della importanza della spondilosi deformante lombare nella patogenesi di certe ischialgie idiopatiche credo opportuno ricordare che i dati radiologici in quanto questo metodo di esame dà la possibilità di rilevare solo determinate alterazioni e di un dato tipo, non escludono che dei punti di contatto possano esistere tra gli ammalati a reperto positivo e gli ammalati a reperto negativo. Infatti, se si considera che vi sono dei rapporti tra reumatismo articolare cronico deformante (e quindi rilevabile radiologicamente) e reumatismo cronicizzante ma non deformante, cioè senza alterazioni del tipo osseo, senza deformazioni ossee, senza fatti di iperproduzioni ossee (osteofiti, ecc.), (e quindi non rilevabile radiologicamente) e che il quadro semeiologico delle sciatiche idiopatiche richiama per molti dati alla regione lombare ed è ricco di contratture che molto ricordano la contrattura riflessa artrogena, e che nella patologia vi sono molti esempi di rapporti stretti tra alterazioni articolari e fenomenologia a tipo nevralgico (per es., nell'artroneuralgia brachiale) non può certamente apparire molto azzardata l'ipotesi che le ischialgie idiopatiche in molti casi abbiano la loro causa di origine in processi artritici delle vertebre lombari, processi artritici i quali alcune volte (forse ad un dato stadio) ma non necessariamente, possono assumere il tipo dell'artrite deformante rilevabile quindi radiologicamente: in questo modo si comprenderebbe come sia possibile avere una eguaglianza nell'andamento clinico e nel quadro semeiologico negli ammalati di un gruppo e negli ammalati di un altro gruppo in quanto non vi sarebbero delle differenze profonde tra gli uni e gli altri.

Dei precisi dati sulle condizioni anatomo-patologiche di tale regione nei vari stadi di questa forma morbosa, che purtroppo non sono sinora molto abbondanti e ben utilizzabili, sarebbero quanto mai utili per la discriminazione di questa importante questione.

Genova, giugno 1924.

BIBLIOGRAFIA.

(1) W. Alexander. Zeit. f. gesam. Neur. und. Psych., 1922, vol. 79.
(2) Ferrio. Rivista di Patologia nervosa e mentale, dicembre 1922.
(3) Sicard. Presse médicale, 7 gennaio 1919.
(4) Serra. La Radiologia medica, 1914.
(5) Bertolotti. La Riforma medica, 1917; Revue neurologique, 1922.
(6) Rossi. La Radiologia medica, 1918; La Chirurgia degli organi del movimento, vol. II.
(7) Coleschi. La Radiologia medica, 1918-1919.
(8) Schiassi. La Chirurgia degli organi del movimento, 1921.
(9) Lupo. La Chirurgia degli organi del movimento, 1921; La Radiologia medica, 1924.
(10) Albanese. La Chirurgia degli organi del movimento, 1921.
(11) Roccavilla. Revue neurologique, 1921.
(12) Yungdhal. W. Kl. Woch., 1920.
(13) Ricca. S. Pathologica, 1921.
(14) Bertolotti. Revue neurologique, 1922.
(15) Leri. Presse médicale, 1922, 28 gennaio.
(16) Leri. Presse médicale, 1922, 22 gennaio.
(17) Zimmern, Lauret, Weill. Presse médicale, 1922.

Roma, 1925 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier V. Ascoli, dir. e resp.

Anno XXXII Roma, 1° Giugno 1925 Vol. XXXII-M (fasc. 6)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI
Clinico Medico di Roma

SOMMARIO

Il Policlinico *fa parte dell'Associazione internazionale della stampa, ne segue le norme.*
Pubblica in fine d'ogni memoria un breve sunto *o le* conclusioni *scritte dall'autore.*

LAVORI ORIGINALI

I.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DIRETTO DAL PROF. V. ASCOLI
REPARTO ISOLAMENTO DEL POLICLINICO UMBERTO I DI ROMA

Siero di convalescente
e terapia aspecifica nella scarlattina.

Prof. dott. TOMMASO PONTANO, medico primario, doc. di clinica medica.

I tentativi di sieroterapia della scarlattina hanno subìto l'influenza delle mutevoli nozioni etiologiche: mentre le indagini numerose hanno attribuito a troppi germi la specificità causale, senza che nessuna esperienza ne fornisse sicura dimostrazione, la sieroterapia ha moltiplicato i suoi aspetti, senza risolvere il problema terapeutico.

Statistiche di diminuzione di mortalità, osservazioni di rapidi miglioramenti nei sintomi più importanti sono riportate in ogni tempo, con ogni siero, comunque prodotto, sotto la spinta di direttive differenti, o che il siero si chiamasse siero di Marmoreck o siero Aronson, o Neufeld Mayer Ruppel, o rinnovato col nome di Moser, di Marpmann. Ma la moltiplicazione dei nomi, più che definire il problema, ha lasciato la sieroterapia allo stato di promessa, in attesa di nuova sicura guida etiologica.

Nel periodo aureo delle sieroterapie specifiche il tentativo di un medico pratico, il Weisbeker, trovò e trova ancora imitatori e seguaci.

Nel 1897 il Weisbeker aveva tentato l'uso del siero di convalescente in cinque malati di scarlattina; fu seguìto subito da Huber e Blumenthal in 13 casi e da v. Leyden in altri 3 casi (1903).

I resultati non furono troppo incoraggianti: nelle mani di Weisbeker in un solo caso si ebbe un netto abbassamento della temperatura, con iniezione sottocutanea di 10 cmc. di siero di convalescente; Huber e Blumenthal notarono un accorciamento della malattia, raddoppiando, e, in un caso, quadruplicando le quantità di siero. Nè risultati più manifesti ottenne v. Leyden che nel suo lavoro riassume le osservazioni di Weisbeker e dei propri allievi Huber e Blumenthal.

Segue a breve distanza di tempo Scholtz (1903), che, su 9 pazienti, non riuscì a scorgere un vantaggio apprezzabile dall'uso del siero di convalescente.

Dal 1904 al 1912 sembra dimenticata l'iniziativa di Weisbeker: ma il metodo non poteva, a malgrado dello scarso successo, essere abbandonato: esso poggiava su dati immunitari fondamentali. La scarlattina è malattia che lascia immunità permanente; nel sangue del convalescente con ogni verosimiglianza devono esistere immuncorpi attivamente formatisi, che possono conferire immunità passiva nei malati, ai quali quantità di siero sufficienti siano somministrate. I tentativi si rinnovarono e si moltiplicarono con logico indirizzo, *aumentando le quantità di siero, e scegliendo vie di somministrazione più rapide* (intramuscolare, endovenosa). Già Rumpel (1904) aveva aumentato le dosi portando a 20 cmc. il siero inoculato per via sottocutanea, e prelevando il sangue in 25ª-35ª giornata: gli effetti utili si avevano se la sieroterapia si iniziava in 1ª-2ª-3ª giornata, e in ciò concordava Burghart che sperimentò il metodo su 14 casi.

Nel 1912 compare il lavoro di Reiss e Jungmann, in cui il largo contributo e sopratutto i netti resultati ottenuti pareva avessero portato nel problema una nota di decisiva chiarezza. Reiss e Jungmann sostituirono al sottocutaneo il metodo endovenoso, elevarono decisamente la quantità di siero inoculato da 40 a 100 cmc. per volta. Su 12 malati in 2 si ebbe esito letale, ma negli altri il risultato fu evidente e rapido sulla temperatura e sul decorso della malattia. Nelle curve riportate dagli AA. si abbassa la temperatura perfino di 3-4 gradi subito dopo l'iniezione di siero, migliora lo stato generale, si abbrevia la malattia di parecchi giorni.

Reiss stesso, in collaborazione con Herz, continuò i saggi di terapia serica nella scarlattina: con siero di convalescente, con siero normale, con siero Moser. Essi ebbero sempre l'impressione che il siero di convalescente mostrasse un'azione particolarmente efficace a differenza degli altri sieri.

I resultati di Zinger (1915) che riprese l'introduzione di siero per via intramuscolare su 15 malati gravi, sono meno convincenti di quelli di Reiss. Tuttavia l'A., nei quattro morti osservati sui 15 trovò la ragione o nelle com-

plicanze o nel tardivo intervento (morte dopo poche ore dalla inoculazione); nei guariti il siero mostrò azione rapida nell'abbassare la temperatura, nel rendere più valido il polso, nel migliorare la cianosi, nel migliorare le condizioni del respiro, nel far impallidire l'esantema. Nessuna influenza, a conferma della precedente esperienza, sulle complicazioni.

Con iniezioni endovenose di dosi elevate di siero, Rich. Koch ebbe buoni resultati (su 22 malati 1 morto) anche nelle complicanze della scarlattina e anche quando la cura si iniziava a malattia inoltrata.

Kling e Widfeld su un gran numero di malati esperimentarono il metodo (202 casi), riportando la convinzione che il siero mostrasse una vera azione specifica, così Lorey, Griesbach, Schultz, Marinesco e Sager. Buoni resultati ebbero pure Weaver, Debré e Paraf, Daniel. Quest'ultimo limita i vantaggi alla febbre e allo stato generale, ed usa, invece che il siero, *il sangue totale dei convalescenti.*

La *scelta del donatore* ha avuto qualche variazione nell'esperienza dei diversi autori: in generale però quasi tutti si accordano nel prelevare il sangue con salasso dalla vena della piega del gomito, quando la malattia si doveva considerare come finita, verso cioè la 3ª-5ª settimana. Qualche autore si affida, per la scelta del donatore, al solo esame obbiettivo negativo; altri (Reiss e Jungmann) desiderano che la reazione di Wassermann resulti negativa. In generale il siero viene *separato con la coagulazione* e successiva *centrifugazione;* qualcuno lo raccoglie *in citrato di sodio,* nella quantità sufficiente per impedire la coagulazione, e si avvale della sola centrifugazione (Zingher).

Il siero di sangue in generale è iniettato, dopo averne provato *la sterilità* coi comuni terreni di cultura; mentre però la maggior parte dei primi sperimentatori usavano siero di sangue proveniente da un solo convalescente, Reiss e Jungmann, Zingher, Koch, e per le alte dosi, e per il presupposto che l'azione potesse essere più completa, hanno adoperato una *miscela di sieri di più convalescenti.*

Il siero di sangue è stato trattato da qualcuno *con creosoto* ed *acido fenico,* nella dose abituale per i sieri curativi; ora è stato *inattivato* a 56° per mezz'ora, è stato inoculato *senza trattamento alcuno,* conservato solo in ghiacciaia, per evitare attenuazioni o deformazioni del supposto potere antitossico.

Come ho già accennato, *le dosi* sono state variabilissime: dai dieci cmc. del Weisbeker rapidamente si è giunti ai 40-100 cmc. per volta (Reiss e Jungmann), dosi elevate, che, da quasi tutti gli autori più recenti, sono state preferite; dalla via di *somministrazione sottocutanea* o *intramuscolare* si è passati alla *via endovenosa* (Reiss e Jungmann, Schultz, Griesbach, Cohn) sebbene qualcuno dei moderni (Zingher) pur adoperando alte dosi si è attenuto alla via intramuscolare.

Il modo diverso di somministrazione e in parte la dose hanno determinato rilievi differenti circa *gli accidenti serici* verificatisi nella cura. In generale piccole dosi, per via sottocutanea ed intramuscolare, non hanno provocato in-

cidenti nè precoci nè tardivi; l'iniezione intravenosa invece in percentuali piuttosto alte ha dato occasione a reazioni generali piuttosto intense, talora impressionanti. Può all'inoculazione endovenosa non seguire accidente alcuno; abitualmente dopo l'inoculazione di una dose massiva di siero di convalescente insorge, a distanza breve di tempo (un quarto d'ora, un'ora), brivido, con cianosi evidente ed elevazione rapida della temperatura di uno o due gradi. Tale reazione dura qualche ora, raramente oltrepassa le 5-6 ore. Raramente insorgono fenomeni più gravi con brivido scuotente, cianosi, polso filiforme, iperpiressia impressionante. Cohn cita un caso di morte con 50 cmc. di siero per via endovenosa, in donna di 24 anni. Griesbach narra di un caso analogo. Schultz, Reiss e Jungmann parlano di accidenti piuttosto gravi. Non sono notati accidenti tardivi.

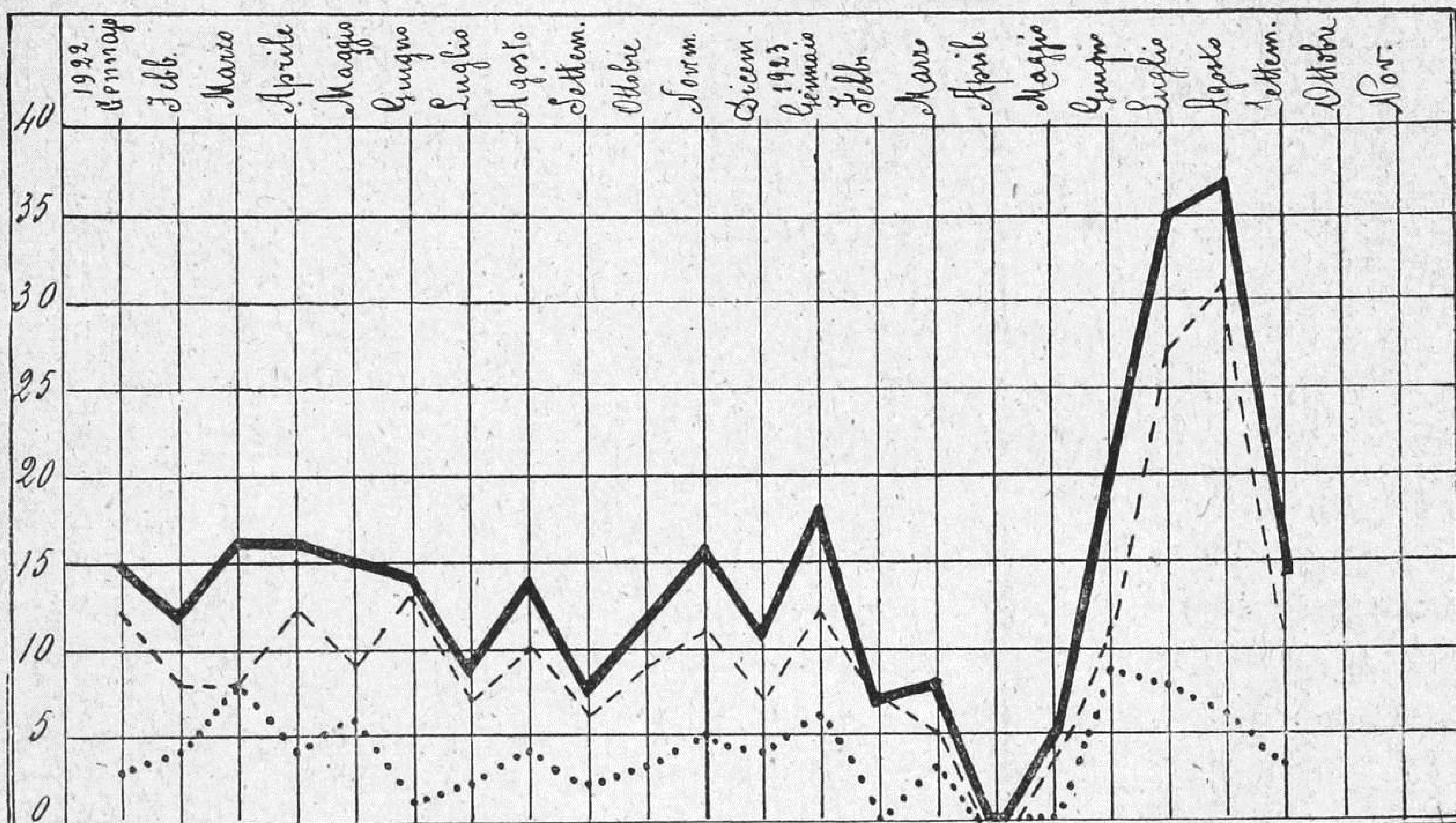
Nel concetto degli autori *sull'azione del siero* gli effetti utili riscontrati *con piccole dosi e per via intramuscolare e sottocutanea* sono poco apprezzabili, e solo una certa modificazione nello stato generale subbiettivo è il segno dell'azione benefica del siero; di rado si assiste (curve di v. Leyden) alla discesa rapida, in rapporto con l'inoculazione del siero, della temperatura. Invece *con le dosi massive e per via intravenosa* l'azione utile è evidente secondo la maggior parte degli autori: dopo la reazione immediata discende la temperatura rapidamente talora di 3-4 gradi, il malato ha la sensazione di vero benessere, mentre la malattia o cessa o coi suoi segni esteriori continua a svolgersi senza più preoccupare il medico e la famiglia. Qualcuno ha trovato ripercussione evidente sul polso e per il numero e per la pressione, ha veduto migliorare fenomeni nervosi imponenti (delirio), le urine divenire più abbondanti a completamento della guarigione critica della malattia.

Regna un certo accordo sulla *nessuna influenza del siero sull'esantema* e sopratutto sull'insorgenza *delle complicazioni renali, faringee,* ecc. Anzi è pure comune l'accordo (salvo qualche eccezione, R. Koch) che la terapia con siero di convalescente è efficace *se iniziata nei primissimi giorni,* meno evidente e più aleatoria se iniziata a decorso avanzato. *Sulle complicanze da infezioni secondarie,* quali frequentemente vediamo insorgere anche negli scarlattinosi convalescenti, nessuna azione ha mai dimostrato il siero nella esperienza dei più diversi ricercatori.

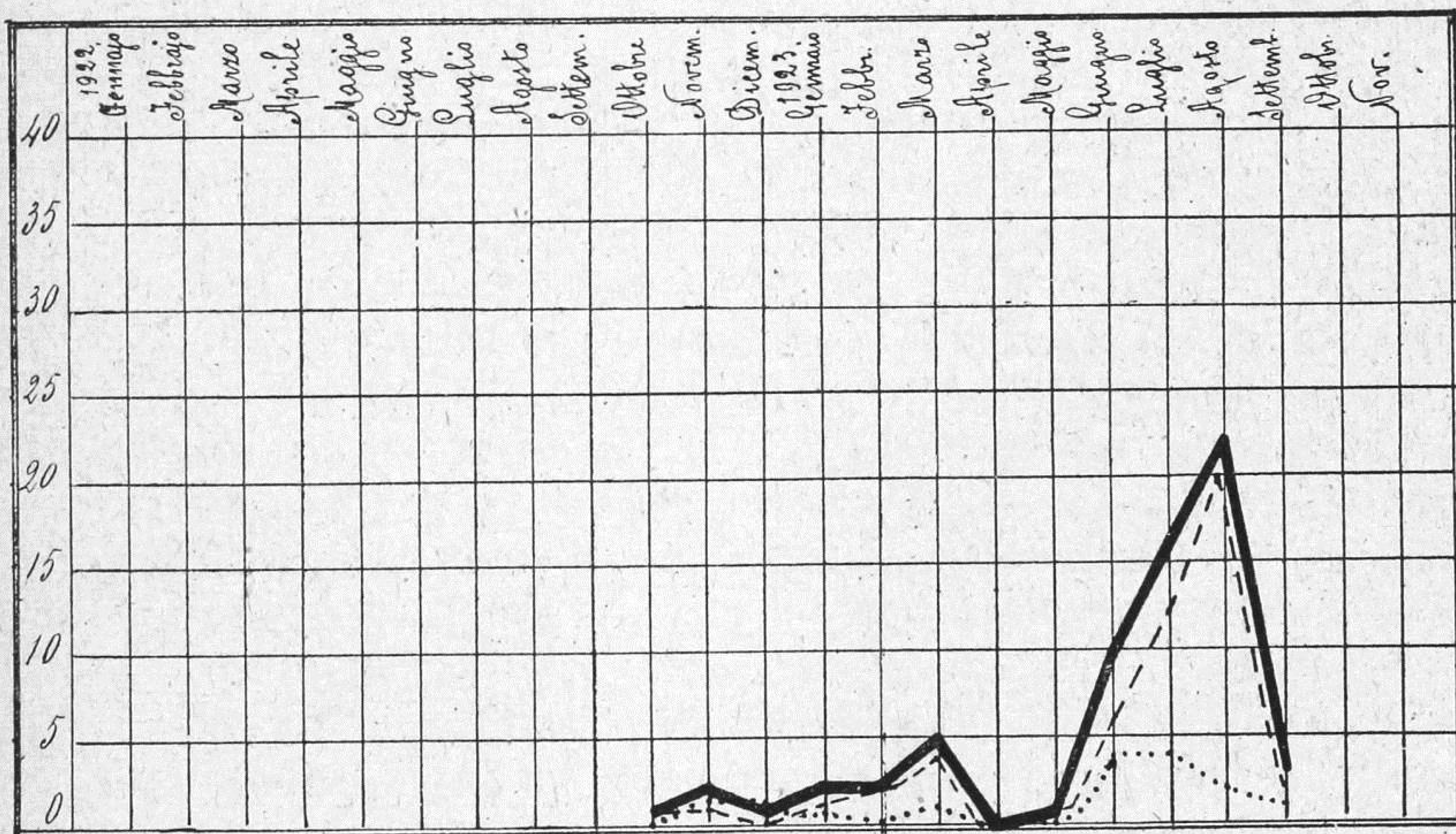
Questa azione benefica del siero di convalescente anche in casi di scarlattina grave mentre ha lasciato alcuni (Teissier e Duvoir) dubbiosi e per la difficoltà e delicatezza di applicazione, e per i non decisi resultati, e cauti nelle conclusioni (*ci sembrerebbe ancora impossibile di poter pronunziarsi su di esso...* Teissier), ha convinto alcuni pediatri della sua bontà a tal punto, da far ritenere che noi possediamo un metodo specifico e sicuro nella cura della scarlattina.

In base a tale esperienza, di cui buona parte sembrava decisamente consacrare la specificità della terapia, abbiamo voluto utilizzare il metodo in un ospedale in cui la pratica era facile; la spinta alla pubblicazione del frutto

della nostra larga esperienza, è determinata in parte dalla sconcordanza dei nostri resultati, in parte dai concetti differenti che noi possiamo sostenere a proposito della sieroterapia con siero di convalescenti.



TAV. I. — CURVA GLOBALE. La *linea continua* rappresenta il totale dei casi osservati; la *linea spezzata* i guariti; la *linea punteggiata* i morti.



TAV. II. — Curati con siero.

CONTRIBUTO PERSONALE.

Le mie osservazioni si riferiscono ai ricoverati nella Sezione Scarlattinosi dell'Isolamento del Policlinico e all'Isolamento della Clinica Medica dal gennaio 1922 ai primi di ottobre 1923, ad un totale di 304 malati. Di questi, 229 sono stati trattati con la comune terapia, senza siero, 75 con la sieroterapia.

In un primo periodo l'osservazione si è svolta su casi lievi e gravi tenuti senza sieroterapia; in un secondo tempo, dall'ottobre 1922, è stato scelto un certo numero di pazienti e trattato col siero di convalescente.

La scelta dei casi sul principio si è fermata *sui casi più gravi,* poi indifferentemente sui casi lievi, di media gravità, e gravi, lasciando senza siero negli stessi giorni alcuni malati come controllo. In generale per la sieroterapia, dopo la prima esperienza della nessuna azione del siero sulle complicanze ho preferito i casi puri; casi *puri non solo,* ma *nelle prime giornate di malattia.* Nelle cifre sarà riportato il numero dei casi curati per via sottocutanea ed intramuscolare, per via endovenosa, e i casi saranno classificati secondo il numero delle iniezioni praticate.

I *donatori di siero* sono stati selezionati con ogni cura: elemento indispensabile il resultato negativo della Reazione di Wassermann (1) ed uno scrupoloso esame obbiettivo ed anamnestico che li dimostrasse indenni da sospetto di sifilide. In tutti i casi si trattava di scarlattina in piena convalescenza: nel primo tempo noi ci siamo valsi di soggetti guariti, in 3ª o 4ª settimana di convalescenza, poi abbiamo adoperato il siero anche di malati che solo da 7 giorni erano apirettici. Trentanove pazienti ben volentieri si sono prestati all'opera di reciproco ausilio.

Uno dei malati era al primo giorno di apiressia di una forma piuttosto lieve, due al 7° giorno, uno al 9°, sei al 10°, cinque all'11° e cinque al 12°, tre al 13° e tre al 14°, due al 16°, tre al 18°, uno al 19°, due al 20°, tre al 21,° uno al 23° ed uno al 27°.

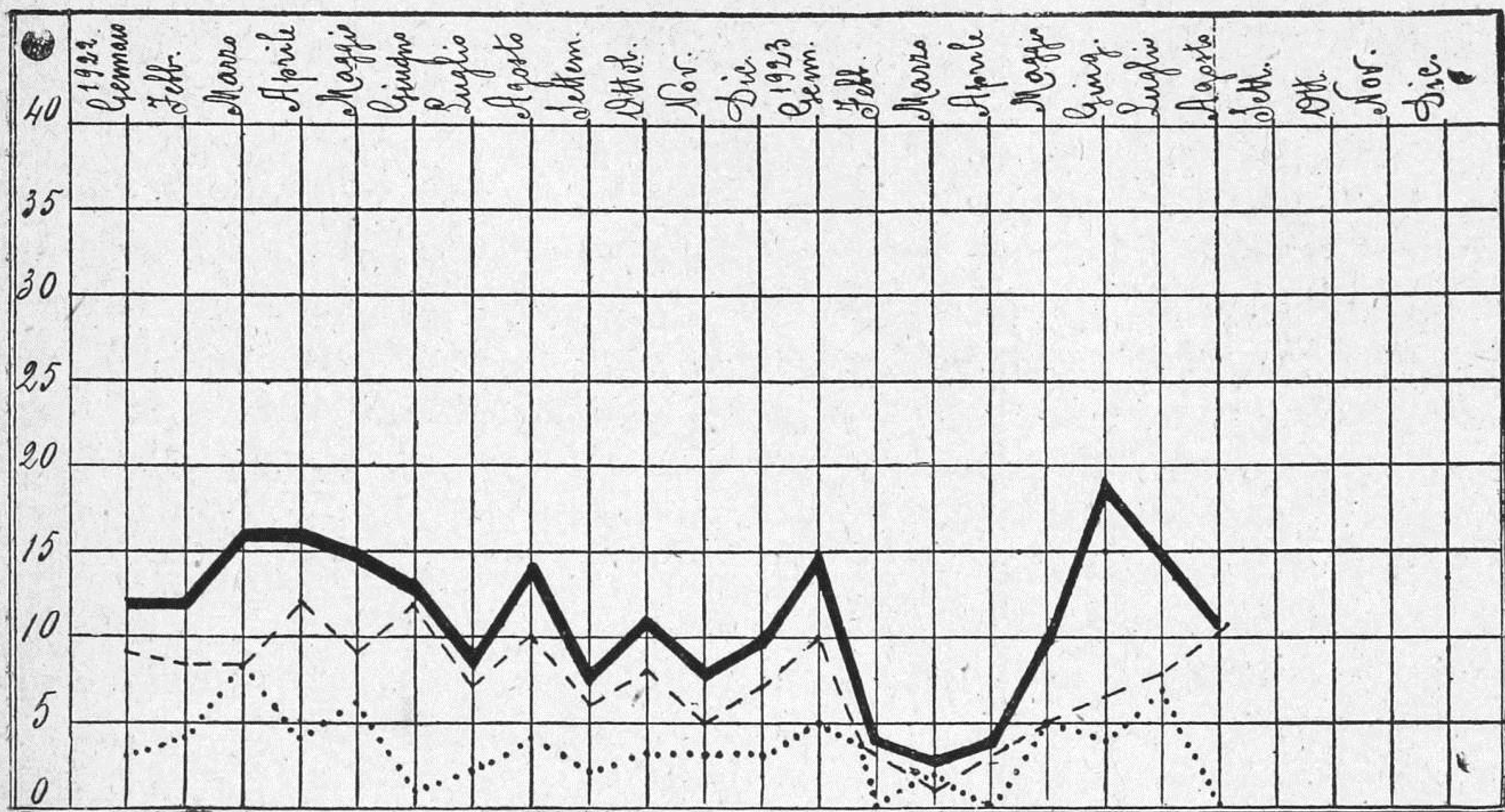
Una parte dei donatori era stata curata essa stessa col siero di convalescente (16 casi), il resto (23 casi) non avevano avuto trattamento sieroterapico.

Il sangue era prelevato dalla vena della piega del gomito per mezzo di un grosso ago (noi abbiamo sempre preferito gli aghi di cui è fornito il Potain). Il sangue si otteneva in pochi minuti, sterilmente, nella dose ordinariamente di 100-300 cmc.

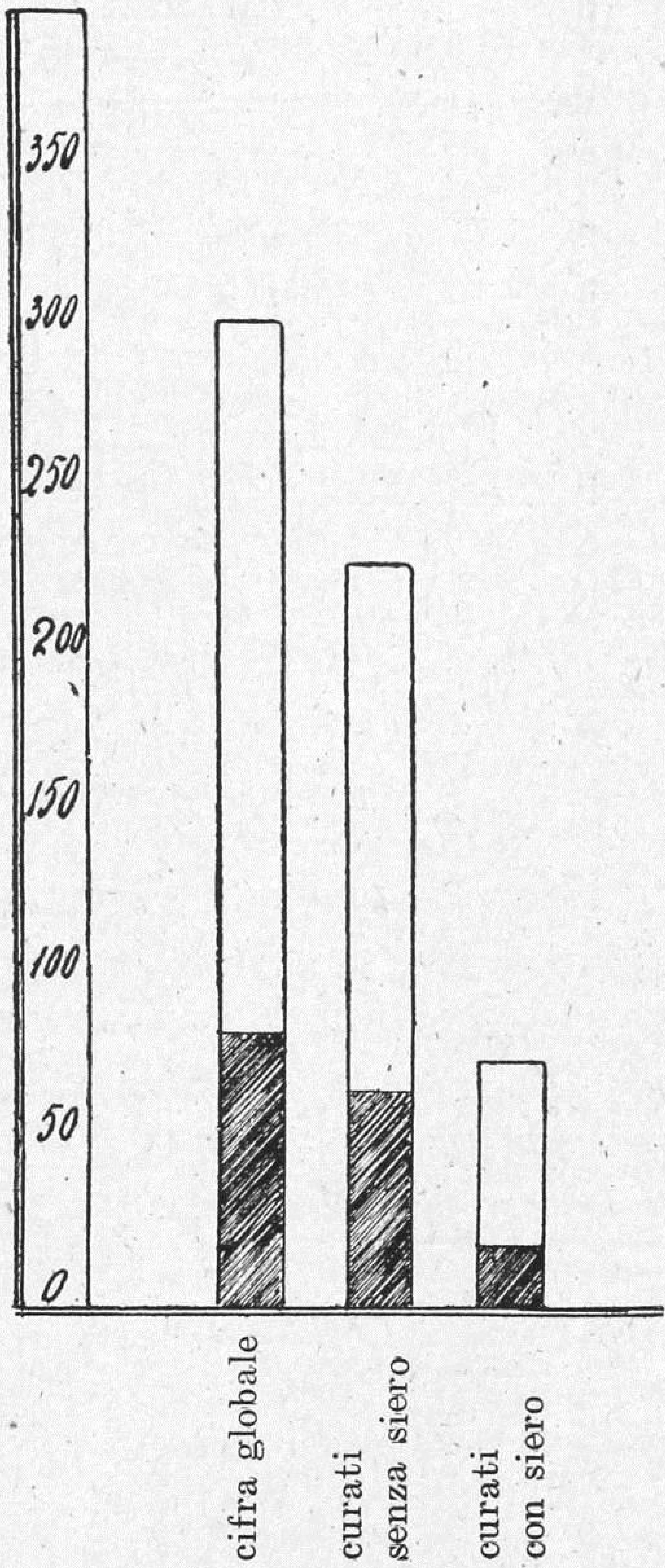
Ho sempre lasciato sierare da sè il sangue, e raramente sono ricorso alla centrifugazione: in generale il giorno seguente o dopo due giorni ho potuto aspirare ed infialettare il siero, limpido e sterile. Al siero non ho aggiunto correttivi o disinfettanti nè lo ho mai inattivato. Conservato in ghiacciaia, esso in generale è stato adoperato dopo pochi giorni dalla preparazione; al più dopo uno o due mesi di soggiorno in ghiacciaia.

Nel cominciare le esperienze mi sono attenuto a piccole quantità di siero e per via sottocutanea o intramuscolare: rapidamente ho abbandonato le piccole dosi, per passare a dosi elevate (20-30 cmc. per volta) e ho seguito la via endovenosa. Anche nel numero delle iniezioni sul principio mi sono limitato ad una iniezione, poi ho aumentato, con la dose, il numero delle inoculazioni (due a tre iniezioni del siero di convelescente).

(1) V. Policlinico, Sez. medica, 1924: PONTANO, *Reazione di Wassermann e di Sachs-Georgi nella scarlattina.*



TAV. III. — **Curati senza siero.**



TAV. IV.

morti guariti

Riporto prima i resultati statistici globali: essi possono dare una idea sommaria per utili confronti; analizzerò poi i resultati con osservazioni minute di dettaglio.

Dei 304 casi osservati sono guariti 220 (73 %), sono morti 84 (24 %).

Dei 229 non curati con siero sono guariti 163 (71 %), sono morti 66 (28,8 %).

Dei 75 curati col siero sono guariti 57 (76 %), sono morti 18 (24 %).

Nelle tavole 1, 2, 3 e 4, sono riassunti graficamente tali resultati.

Una prima constatazione è lecito fare: con il trattamento col siero la mortalità *diminuisce dai 29 ai 24 per cento* (del 5 % circa).

Ma chi non voglia eccedere nello zelo della valorizzazione statistica, ben poca importanza deve attribuire a questa cifra che può rispecchiare non un valore reale, ma il prodotto di coincidenze, la conseguenza di selezione di malati, per quanto si sia cercato di contenersi nei confini della massima serenità. Basterà pensare infatti che *ai moribondi* (e nei reparti infettivi degli ospedali non eccezionalmente i piccoli malati sono trasportati in stato premortale) fu tentata nei primissimi casi una sieroterapia massiva endovenosa, ma fu poi abbandonata per la inutilità costante; basta pensare che nei casi con complicazioni già esistenti (come sepsi, adenite streptococcica, nefrite emorragica), dopo i primi tentativi, dimostratisi egualmente inutili, i malati, in tali condizioni entrati, erano lasciati senza sieroterapia, per comprendere la piccola diminuzione statistica percentuale di mortalità.

La prudenza e la esatta considerazione delle cifre ai nostri occhi dicono che *mortalità* e *rispettivamente percentuali di guarigione si mantiene intorno a cifre presso che uguali nei curati col siero e nei non curati col siero di convalescente.*

Ma mortalità e numero di guarigioni non sono gli unici due criteri per giudicare dell'efficacia di una terapia, specialmente in una malattia in cui i pericoli possono derivare da complicanze, oltre che dalla gravità della malattia pura.

Il dato statistico può diventare più nettamente decisivo, se analizzato nei vari raggruppamenti di malati, e se l'analisi, abbandonata la statistica, potrà scendere all'esame dei casi singoli.

Dei 75 curati col siero di convalescente 29 furono trattati per via sottocutanea, 46 per via endovenosa.

Dei 29 trattati per la via sottocutanea 21 guarirono (72 %); ne morirono 8 (28 %).

Dei 46 trattati per via endovenosa 38 guarirono (82,30 %); ne morirono 8 (17,50 %).

Queste cifre, nei confronti, hanno una più viva eloquenza; mentre era poco apprezzabile la differenza statistica di mortalità e di guarigioni tra i curati in blocco col siero e i non curati, analizzando ulteriormente le cifre

si vede che le percentuali ottenute col siero per via intramuscolare non sono differenti dalle generali dei trattati senza siero, mentre le percentuali, ottenute col siero per via endovenosa, si distaccano nettamente dalle altre, e rendono considerevole la differenza che noi abbiamo trascurato tra non curati e curati col siero. Da una mortalità del 27 % noi scendiamo al 17,50 %, e rispettivamente dal 73 % di guariti nelle cifre globali, noi saliamo all'82,30 %. *Una differenza di 10 % può avere un certo valore nell'apprezzamento dei resultati, in favore dell'uso del siero per via endovenosa.*

Ho voluto dividere i malati e stabilire le percentuali a *seconda del numero delle iniezioni endovenose praticate:* ho potuto vedere, che effetti più utili si hanno con due o tre iniezioni praticate a giorni consecutivi. Ma adunque *non solo iniezioni massive e per via endovenosa, ma iniezioni ripetute in giorni consecutivi sono necessarie per ottenere i migliori resultati.*

Effetti del siero. — Il dato statistico è meglio lumeggiato nell'osservazione clinica, corredata da tutti i rilievi sul decorso, e sui sintomi principali della malattia. Riassumerò brevemente le mie osservazioni e riporterò brevi storie cliniche che sceglierò tra quelle che possono essere prese come dimostrativo esponente di una serie di fatti costantemente osservati: trascurerò le eccezioni, le quali sono sempre di troppo difficile interpretazione.

Per via sottocutanea il siero dà, secondo alcune anche recenti pubblicazioni (Debré e Paraf), resultati eccellenti ed evidenti benefici. Io non potrei dire altrettanto dalle osservazioni fatte (29 casi). Sulla temperatura l'iniezione sottocutanea ed intramuscolare di siero mostra scarsa influenza; qualche volta si nota dopo 4-6 ore una modica elevazione e un reattivo abbassamento della temperatura, fugace anche esso come l'innalzamento; la malattia, specialmente se s'interviene all'inizio, segue il suo corso abituale e guarisce in un numero di giorni che non si differenzia dai casi trattati senza siero. Specialmente se si interviene nei primi giorni della malattia, si vede *quanto poco è influenzato il decorso della malattia dall'uso del siero per via sottocutanea o intramuscolare.*

Il *polso* non diminuisce sensibilmente di numero nelle variazioni della temperatura, non muta nella pressione, anzi persiste netta quella ipotensione che recentemente Doria, per mio consiglio, ha messo nella sua giusta luce. Nè influenza apprezzabile ha l'iniezione di siero per via intramuscolare sull'*andamento dell'esantema,* e *sulle complicanze settiche e pericolose della scarlattina;* potrei soggiungere che nemmeno le previene. Noi abbiamo curato casi di scarlattina al suo inizio con dosi generose di siero per via intramuscolare; in un caso, dopo una guarigione non immediata, ma che sembrava franca, è sopravvenuta nefrite emorragica, con sepsi streptococcica, che ha portato all'esito letale. Abbiamo cercato nella numerazione dei leucociti l'esponente di una qualsiasi azione che clinicamente poteva sfuggire, ma nemmeno tale ricerca ha dato resultati positivi. L'abituale leucocitosi non si modificava durante il corso della malattia trattata col siero.

Quello che ci risulta come un rilievo costantemente notato sulle nostre

schede è un effetto utile sensibile *sullo stato generale,* superiore forse a quel miglioramento abituale, che, durante le malattie infettive, nella povera gente apportano l'igiene e il conforto della degenza ospedaliera.

I malati affermavano di sentirsi meglio: erano più vivaci nelle risposte, la psiche nettamente più lucida, una certa energia nel compiere i movimenti sottentrava alla astenia del primo ingresso. Posso aggiungere che questo stato di subbiettivo benessere diveniva più manifesto, se le iniezioni di siero si ripetevano.

Accidenti da siero per via intramuscolare sono raramente occorsi e limitati solo a qualche manifestazione urticata, insorta dopo 5-6 giorni dalla prima inoculazione di siero. Mai fatti immediati, o impressionanti.

Per via endovenosa. L'introduzione di siero di convalescente nelle vene ha determinato fenomeni sensibili e manifesti assai più che non l'iniezione intramuscolare. Il più evidente effetto è *sulla temperatura:* nella maggior parte (circa nei due terzi dei casi) l'introduzione di siero endovenosa determina dopo poche ore (da una a 4 ore), più spesso dopo mezz'ora, anche dopo pochi minuti insorgenza di brivido di freddo, ed elevazione della temperatura. Il bri vido qualche volta percepito come un senso di freddo leggero alla schiena, o ai piedi, o come senso di freddo che richiedeva l'aggiunta di una coperta sul letto, qualche volta era brivido intenso, raramente scuotente. La temperatura si elevava rapida di uno, due, tre gradi perfino, durava intorno alle due o tre ore e poi rapidamente cadeva con profuso sudore. Malati i quali entravano in ospedale con 38-39 di temperatura, dopo una ascesa brusca fino a 40°-41° al mattino seguente avevano 37° talora fin 36°.5.

In pochissimi casi *con una sola iniezione di siero* si è riusciti ad abbassare la temperatura e a troncare la manifestazione febbrile dell'infezione; abitualmente nella sera stessa la temperatura riprendeva però la sua altezza, e la malattia continuava il suo decorso; raramente si interrompeva il decorso della malattia, da non raggiungere i limiti segnati dall'esperienza dei casi non curati. Se si interveniva con una seconda iniezione, si riusciva a provocare un nuovo salto della temperatura, spesso non elevato quanto il primo, e al mattino seguente un nuovo abbassamento più marcato del mattino precedente; una terza iniezione dava reazione anche meno marcata, e spesso dopo una discesa a scalini per tre giorni la definitiva caduta della temperatura.

Tra questi casi classici devo ricordare un comportamento assai interessante agli scopi dell'interpretazione, della curva febbrile: dopo una o dopo due iniezioni la febbre cadeva al normale, per qualche giorno, poi riprendeva, senza che complicanze si manifestassero, e la malattia completava il suo ciclo, chiusa la parentesi di apiressia; *quasi che la malattia avesse continuato velata, più che realmente domata dalla sieroterapia.*

Raramente la temperatura di reazione ha assunto aspetti paurosi col siero di convalescente per via endovenosa; raramente sono comparsi esantemi da siero, o dolori artralgici che potessero essere interpetrati come dovuti al siero stesso.

Il polso seguiva l'andamento della temperatura, piccolo e frequente nella crisi febbrile, più raro più pieno ma sempre ipoteso nella caduta febbrile.

Tale comportamento della temperatura e del polso *è stato evidente anche se la malattia durava soltanto da uno o due giorni,* sì da far cadere il sospetto che il decorso, dopo la cura, potesse rappresentare l'effetto di una coincidenza.

Lo stato generale migliorava rapidamente nel giorno successivo alla iniezione, e il miglioramento si manteneva anche quando la temperatura si elevava senza complicazioni, rendendo più manifesto quel segno già notato, unico in verità, dopo la iniezione sottocutanea o intramuscolare.

Nessun effetto sensibile sulla qualità e durata della eruzione cutanea nè sulla desquamazione; inutili le introduzioni anche generose di siero per quanto riguarda le complicazioni settiche della scarlattina, o per la prevenzione della nefrite tardiva.

In complesso noi dobbiamo dire che nella maggior parte dei nostri malati si è manifestata una netta azione del siero di convalescente, introdotto per la via delle vene, azione benefica sulla febbre, sul polso, sullo stato generale, sul corso della temperatura.

Perchè questo mio concetto sia chiaro, io devo ricordare che una vera abbreviazione della malattia si è verificata in pochi casi: in parecchi o le piccole elevazioni, o il finale innalzamento della temperatura stavano a denotare che *l'infezione non era spenta ma che essa piuttosto continuava sotto le apparenze di una apiressia, subdolamente, il suo decorso.* A malgrado dell'abbassamento della temperatura, dello stato generale migliore, non si poteva parlare nel maggior numero dei malati di *una reale e completa guarigione anticipata.*

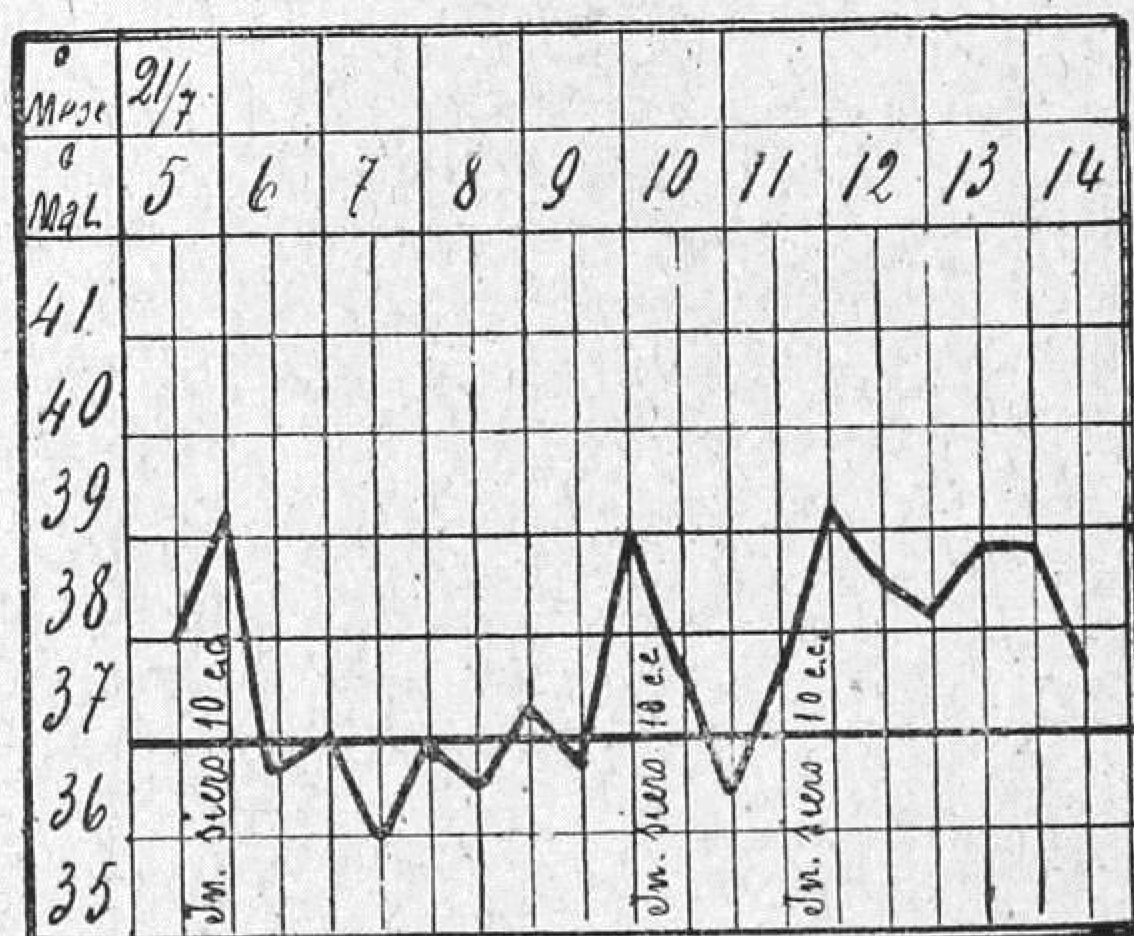
Riporto brevemente le storie di alcuni dei miei malati, scegliendo quelli in cui i fatti sono stati più manifesti: queste storie cliniche, che io riassumo, sono l'esponente di gruppi di malati, che ho potuto riunire sulla guida di una medesima sindrome reattiva alla introduzione endovenosa del siero.

Caso XIV. — S. Fiorina, di anni 11, ricoverata in Ospedale il 21 luglio. È in quinta giornata di malattia, in terza di esantema. Febbre a 38°. Polso 90. Stato generale discreto. Esantema scarlattinoso tipico, con angina scarlattinosa pura, senza complicazioni. Nelle urine tracce di albumina, qualche cilindro ialino. Alle 17 del giorno 21 si iniettano 10 cmc. di siero per via endovenosa. Alle ore 18, con brivido, la temperatura sale a 39°,2, il polso a 132. La malata si lamenta di oppressione: è irrequieta. Alle 21 la temperatura è scesa a 38°,1, alle ore 6 del giorno seguente a 36°,9 (v. grafica 1).

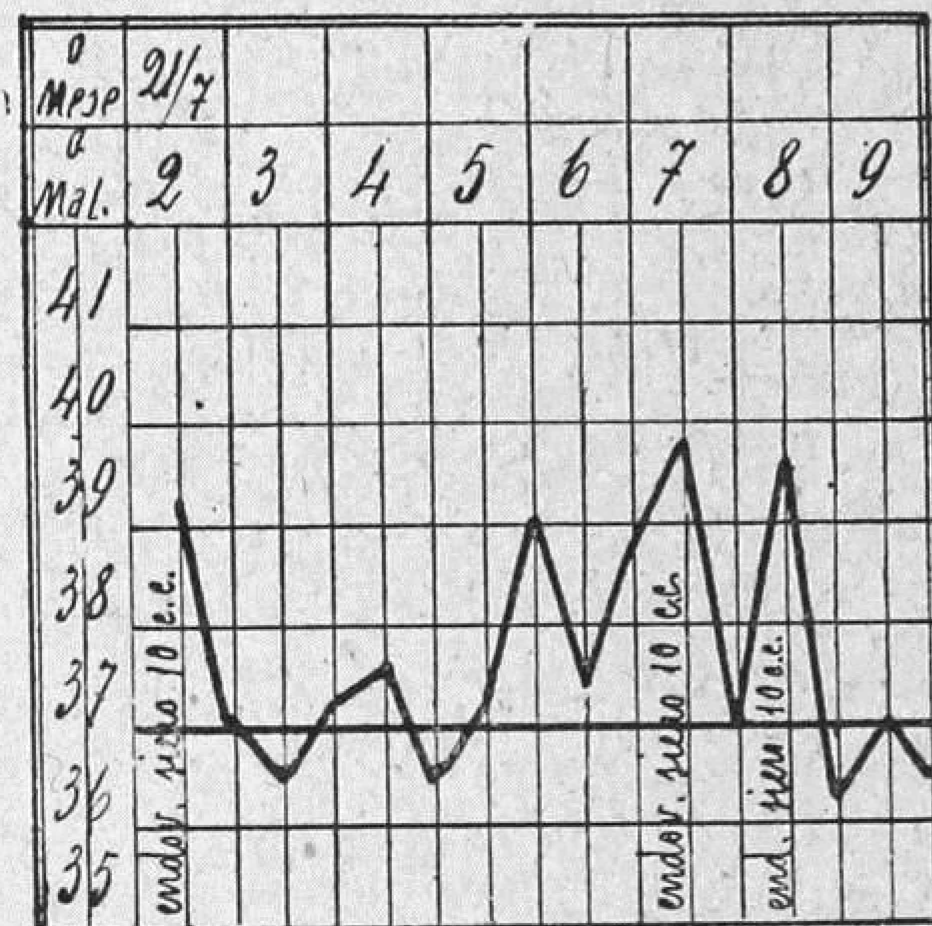
Il siero di convalescente proveniva dalla malata G. G. in 11° giorno di apiressia, non trattata col siero. La malata resta per tre giorni apirettica, in buone condizioni generali, poi al 9° giorno la temperatura monta di nuovo a 39°, già la desquamazione si era iniziata, e l'esantema tendeva a sparire. Il polso intorno agli 88 sale a 112, nessun segno di manifestazione serica, nessuna complicazione. Lo stesso giorno si iniettano (seconda iniezione) 10 cmc. di siero (proveniente da V. N., fornitore N. 3 di anni 20, curato senza siero, salassato in 7ª di apiressia). La iniezione di siero non dà reazione apprezzabile, ma al mattino la temperatura scende a 36°,5 ed un'altra iniezione pure di

10 cmc. praticata il giorno seguente (con siero di Ap. A, fornitore N. 5, di anni 32, salassata in 11ª di apiressia, curata col siero) resta pure essa senza effetto apprezzabile, la febbre continua oscillante tra i 39 e 36 e cade definitivamente in 14ª giornata. Desquamazione e decorso della convalescenza normale.

Gr. 1. — S... Fiorina.



Gr. 2. — B... Ines.



Caso IV. — B. Ines, di anni 12. Da bambina ha avuto morbillo con broncopolmonite. In 2ª giornata di malattia entra in ospedale, in 1ª di esantema. Stato di nutrizione scaduto, condizioni generali discrete. Nulla a carico degli organi. Con l'esantema scarlattinoso tipico si associa una angina poltacea. All'ingresso ha temperatura 38°,8 che sale alle 12 a 39°. Polso 120.

Alle ore 17 si pratica iniezione di siero di convalescente 10 cmc. (il siero proviene da V. N. di anni 20, curato senza siero, salassato in 7° giorno di apiressia). Subito dopo una mezz'ora brivido ed elevazione della temperatura a 39°,2. Polso 148 molle ipoteso. Albumina assente sia prima che dopo l'iniezione di siero. Alle 21 la temperatura è già discesa a 38°,2 e con sudore alle ore 3 del giorno seguente a 36°,6, il polso a 104.

Le condizioni generali ottime, la malata ha senso di benessere, vorrebbe alzarsi e desidera mangiare. Resta senza febbre per un giorno. Al 3° giorno, dopo l'iniezione, la temperatura si rialza a 37°,6, mentre l'esantema tende ad impallidire, il polso 96; la temperatura a 39° al 4° giorno dalla iniezione, e mantenendosi alta al 5° nuova iniezione di siero endovenosa 10 cmc. (stessa provenienza). Reazione febbrile con brivido; a 39°,8, nuova iniezione al giorno seguente di 10 cmc. (provenienza A. A. 5° fornitore curato con siero 11° apiressia) con nuova reazione febbrile da 37° a 39°,6. Le condizioni generali ottime. Al mattino seguente dopo la 3ª iniezione, 9° di malattia, caduta di nuovo per crisi della temperatura che più non si rialza nel decorso della convalescenza. Nessuna influenza apprezzabile nel decorso della desquamazione. L'angina regredisce con lieve tumefazione dei gangli angolo-mascellari. Non complicanze renali.

Caso XVIII. — Firmino S., di anni 8, malato con febbre da 4 giorni, da due giorni è comparso esantema scarlattinoso. All'ingresso in ospedale le condizioni generali sono discrete, la temperatura 38°,4, il polso 100 ipoteso, oltre all'esantema diffuso scarlattinoso presenta angina poltacea, con le tonsille rivestite da essudato friabile grigio sporco. Nelle urine nè albumina nè zucchero, nulla al sedimento.

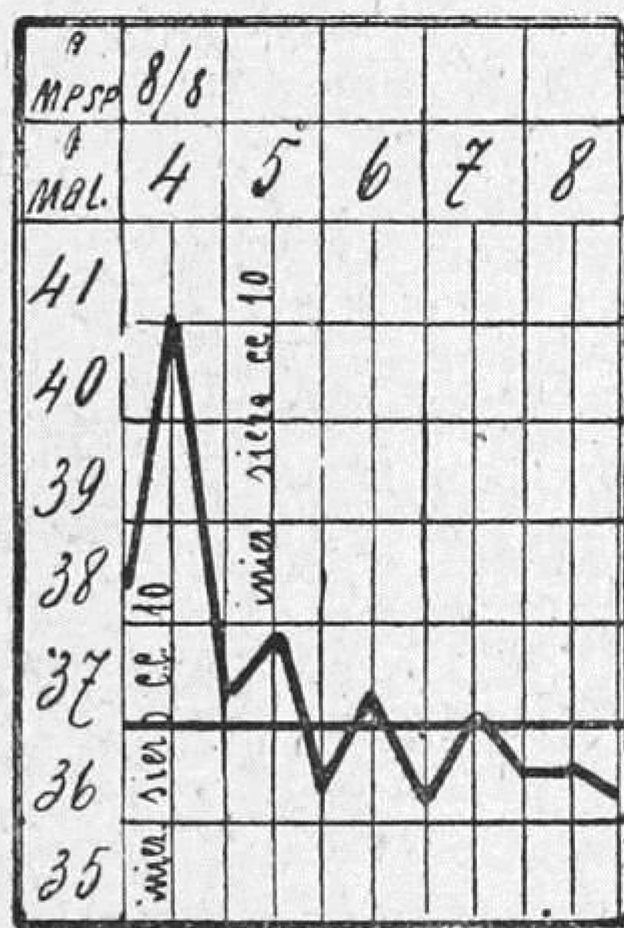
Alle ore 18 dello stesso giorno si iniettano 10 cmc. di siero di convalescente, (F. G., di anni 12, convalescente, in 12ª giornata curato esso stesso durante la malattia con siero di convalescente). La temperatura mezz'ora dopo è già salita a 41° con brivido piuttosto intenso, stato di agitazione del malato, polso 130, alle 24 con sudore è già scesa a 37°,2; alle 9 del mattino dopo 15 ore dall'iniezione di siero è discesa a 36°,8. Polso 104.

Lo stato generale è buono, il malato ha appetito, vorrebbe alzarsi. Alle 12 dello stesso giorno si iniettano per via endovenosa altri 10 cmc. della stessa provenienza; si ha una modica reazione con temperatura 37°,7; alle 15 poi la temperatura cade, e si mantiene normale. In 5ª giornata il malato aveva acquistato le apparenze di una franca guarigione e le condizioni tali si mantengono fino alla fine della malattia. Nessuna complicanza renale.

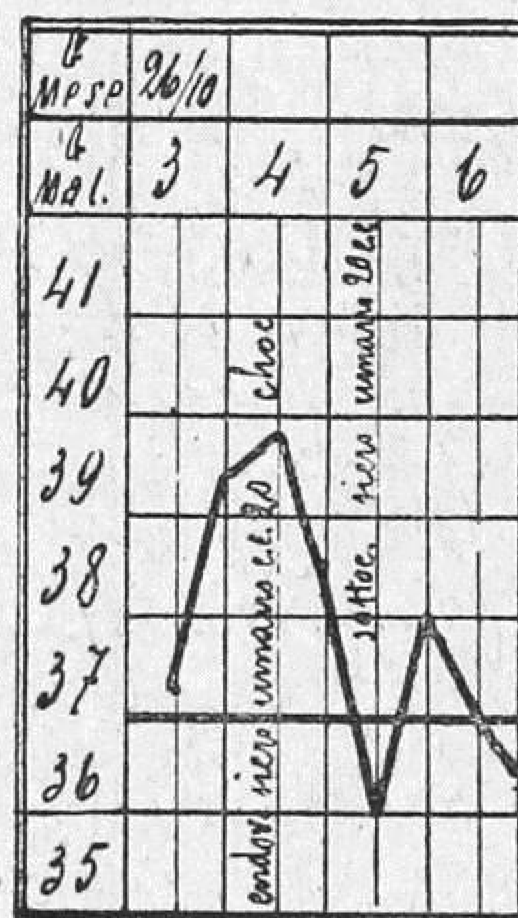
Caso LXV. — D. G. S., di 22 mesi. Malato da 3 giorni con febbre, angina; da un giorno è comparso esantema. All'ingresso in ospedale, il 26 ottobre 1923: esantema scarlattinoso diffuso e tipico, angina bilaterale lieve con scarso essudato poltaceo delle tonsille. La temperatura, 37°,4 al mattino dell'ingresso, si eleva a 39°,6 spontaneamente alle 24.

Alle 13 del giorno stesso quando la temperatura era ancora sui 39°,5 si iniettano per via endovenosa 20 cmc. di siero di convalescente (C. Adele, donatriace, N. 27, curata con siero, in 16° di convalescenza). Dopo pochi minuti dall'iniezione, insorgono tremori e lievi convulsioni; la temperatura si eleva a 39°,9. Tutto il quadro impressionante si dilegua però spontaneamente. Il

Gr. 3. — S... Firmino.



Gr. 4. — D... G. S.



giorno seguente la temperatura, a distanza di 20 ore dall'iniezione, è di 36°,5. Una nuova iniezione di siero di convalescente per via sottocutanea (20 cmc.) provenienti da P. A. (fornitore N. 12, di anni 29, curato con siero, salassato in 13° giorno), si eleva la temperatura a 38° per breve tempo. Al mattino seguente, 5° di malattia, si inizia la convalescenza. L'esantema era già impallidito dopo la prima iniezione, poca quantità di albumina e qualche cilindro ialino comparso nelle urine scompaiono nei primi giorni di convalescenza.

Caso XIII. — P. Augusto, di anni 29. Da tre giorni ha febbre, da due è comparso un esantema per cui è inviato in ospedale. Nella storia nessun dato importante. All'ingresso in ospedale (24 luglio 1923) le condizioni sono gravi. Il sensorio ottuso, il polso piccolo frequente molle, la temperatura 40°. Il giorno seguente la temperatura è ancora a 40°,1 e le condizioni generali non mutate. Alle ore 10,30 del mattino si pratica una iniezione endovenosa di 20 cmc. di siero di convalescente (proveniente dalla fornitrice N. 6 K. E., di anni 15, curata senza siero, convalescente in 10ª giornata). La temperatura sale a 41° con senso di modico freddo, le condizioni generali suscitano qualche inquietudine, il polso piccolo a pressione bassissima richiede qualche iniezione di olio canforato e di adrenalina. Nelle urine tracce abbondanti di albumina, con cilindri ialini numerosi. La temperatura però già al mattino seguente è a 38°,4.

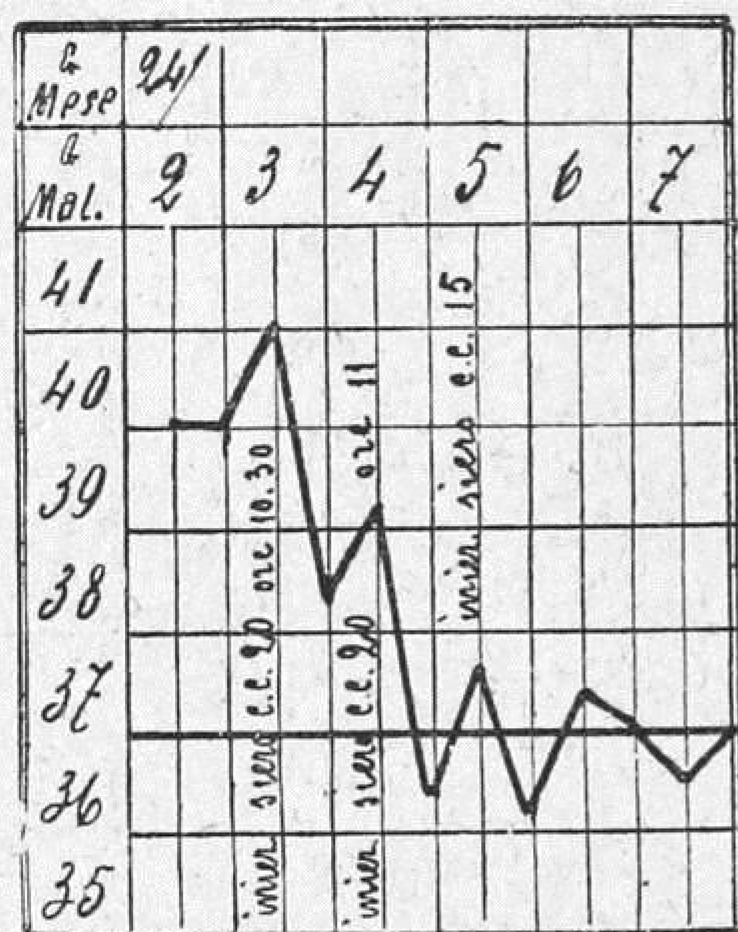
Le condizioni generali migliori, il polso a 96. Si pratica alle 11 una nuova iniezione di siero misto di convalescenti; il malato ha forte brivido; la temperatura sale a 39°2 ma scende rapidamente fino a 36°,5 a mezzanotte, e al di sotto dei 37° si mantiene nel giorno seguente. Alle 16 (5° di malattia) si som-

ministrano altri 15 cmc. di siero misto di convalescente (per via endovenosa). La temperatura sale a 37°,6, poi decresce rapidamente. Al 6° giorno si ha una modica elevazione a 37°,3 di poche ore; al 7° giorno l'ammalato per la temperatura, per il polso, per lo stato generale si può considerare in convalescenza. L'albumina assente al 3° giorno di convalescenza.

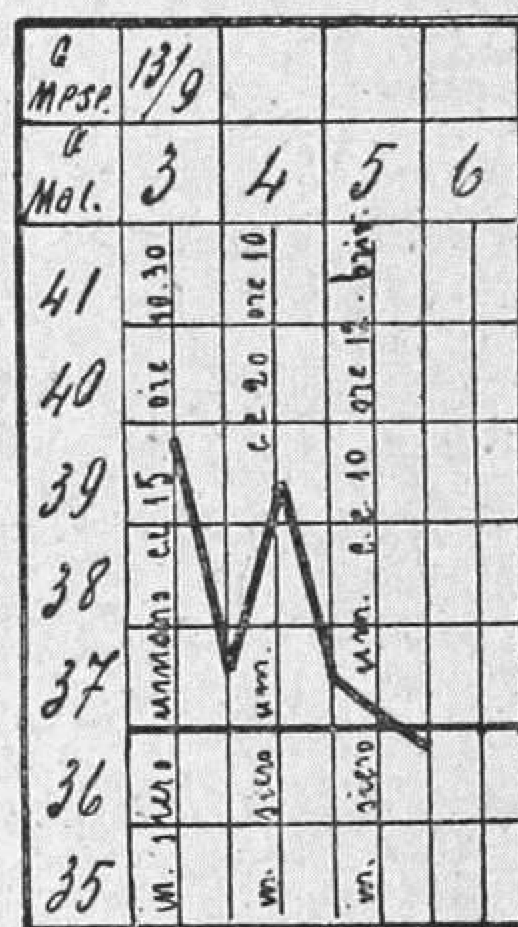
Caso II. — Lo S. Giuseppina, di anni 13. Entra in ospedale il 13 agosto 1923. In passato morbillo con broncopolmonite ed influenza. Febbre da tre giorni, dolore nella deglutizione; dopo due giorni febbre a 40° ed esantema. Oltre ad un esantema scarlattinoso diffuso e tipico si nota sottile e friabile essudato sulle tonsille; a carico degli organi modico ingrandimento della milza (un dito sotto l'arco costale).

La temperatura 39°,3; il polso 100, piccolo, a pressione bassa. Alle ore 10,30 (la malata è al 3° giorno di malattia), si iniettano 15 cmc. di siero misto. Brivido subito dopo l'iniezione, alle 11,30 (mezz'ora dopo l'iniezione) la temperatura sale a 39°,7, il polso 120. Alle 13 la temperatura è scesa già a 39°, alle 18 a 37°,6 (dopo circa otto ore dall'introduzione del siero umano). La temperatura si mantiene intorno ai 38°, 38°,5 tutta la notte e il mattino seguente lo stato generale è migliore, il polso a 90.

Gr. 5. — P... Augusto.



Gr. 6. — Lo S... Giuseppina.



Alle 10 del giorno seguente (4° di malattia) si iniettano 20 cmc. di siero di convalescente misto; reazione nuova con elevazione termica a 39°,3 dopo 2 ore, senza brivido, poi rapida discesa con sudore; alle ore 18 37°,4 ed intorno ai 37° si mantiene fino al giorno seguente (5ª giornata). Alle 12 dello stesso giorno si iniettano per via endovenosa 10 cmc. di siero misto di convalescente. Si ha brivido per circa 5 minuti. Non si riesce a sorprendere elevazione termica con ripetute misurazioni della temperatura. Alle 18 la temperatura è a 36°,8, il polso è sceso ad 80 e la guarigione franca continua nei giorni seguenti; la convalescenza è rapida. Le urine normali, lo stato di benessere è completo e tale si mantiene per due settimane durante le quali come d'abitudine l'ammalata rimane in osservazione nell'ospedale.

Caso LXVI. — P. Emilia, di anni 18, entra nell'Isolamento della Clinica medica il 27 ottobre 1923. Da bambina morbillo, a 7 anni tifo con broncopolmonite. Quattro mesi prima di entrare in ospedale nefrite acuta, di probabile origine tonsillare. *Quattro giorni prima* dell'ingresso, la malata è stata colta da febbre elevata e da dolore alle fauci; al 3° giorno è comparso esantema per cui viene ricoverata in Clinica medica (Isolamento).

Condizioni gravi, con sensorio ottuso, esantema scarlattinoso tipico; angina poltacea, con gangli angolo-mascellari tumefatti. Urine: albumina, tracce abbondanti con cilindri granulosi e ialini al sedimento. Polso piccolo, frequente, molle. Temperatura 39°,3.

Alle 13 del giorno di ingresso si pratica una iniezione endovenosa di

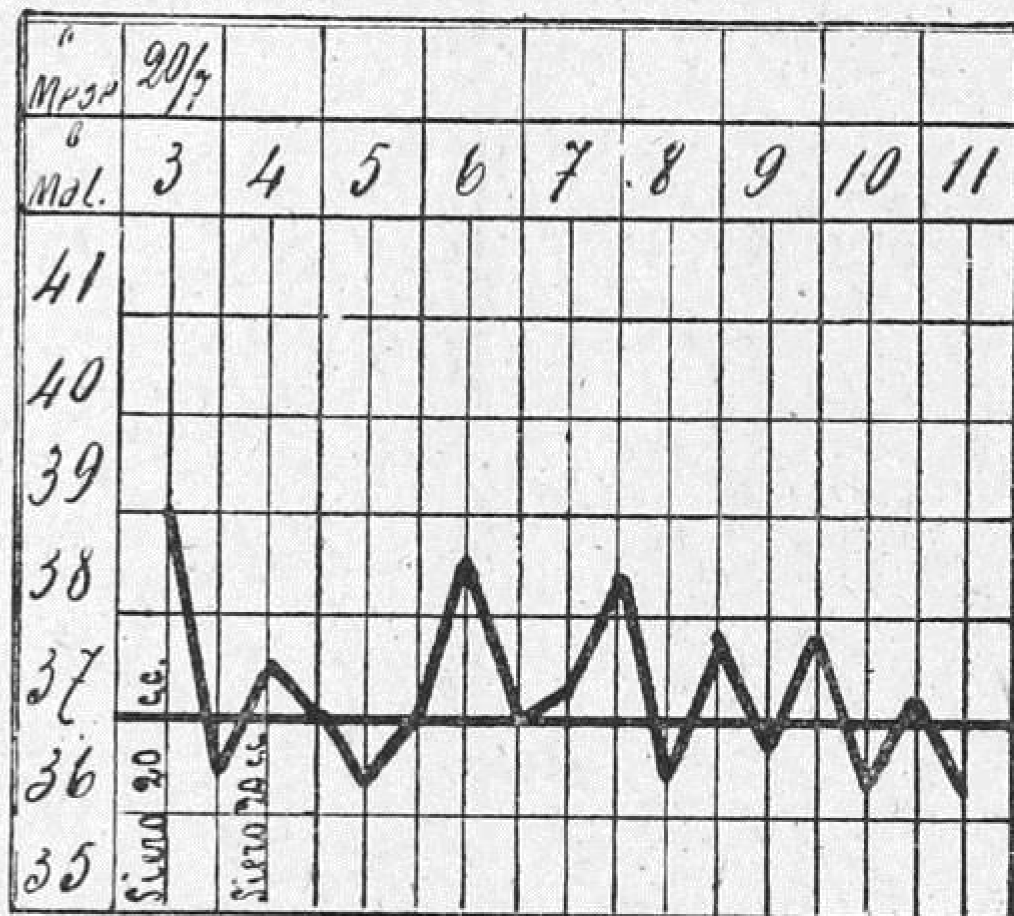
30 cmc. di siero di convalescente (proveniente dal fornitore N. 11 S. Giuseppe, di anni 21, estratto due mesi prima in 18° giorno di apiressia, anche esso curato con siero).

La temperatura al momento dell'iniezione è di 40°,4, nessuna reazione nè immediata nè tardiva. Le condizioni generali leggermente migliorate, ma la malata ha sensorio depresso, è sonnolenta, astenica, il polso frequente, molle, la temperatura si mantiene nel giorno seguente al di sopra dei 39°, scende alle 24 a 38°,2. Al 6° giorno di malattia si pratica una nuova iniezione di 20 cmc. di siero, endovenosa (siero del fornitore N. 40, prelevato in 15° di apiressia, pochi giorni prima dell'iniezione). Nessuna reazione. La temperatura continua a scendere. Il giorno seguente, persistendo lo stato di grave astenia, si iniettano 20 cmc. di siero per via endovenosa, proveniente dalla fornitrice N. 41. M. Giuseppina, salassata in 24ª giornata di apiressia, prelevato pochi giorni prima. Nessuna reazione, se si eccettui lieve elevazione a 37°,4. In 8° giorno di malattia entra in convalescenza, le urine in 4° giorno di apiressia sono normali, non albumina, nulla al sedimento.

Gr. 7. — P... Emilia.



Gr. 8. — C... Adele.



Caso XV. — C. Adele, di anni 18; entra all'ospedale il 20 luglio 1923. Quattro anni fa ha avuto tifo, da tre giorni è malata con febbre, da due è comparso esantema. Le condizioni generali sono discrete, assente l'albumina nelle urine, negativo l'esame degli organi, la temperatura a 38°, polso 90, molle.

Alle ore 10 ant. si iniettano per via endovenosa 20 cmc. di siero di convalescente (fornitore S. Elena, N. 14, di anni 22, curata senza siero, salassata in 10° giorno di apiressia). La temperatura si eleva a 39° alle ore 12, il polso sale a 112; alle 21 la temperatura scende a 37°,1, alle 24 a 36°,8, alle 3 am. a 36°,4. Alle 18 la temperatura si eleva a 37°,5, si pratica una nuova iniezione di 20 cmc. di siero di convalescente per via endovenosa della stessa provenienza. Nessuna reazione. Il giorno seguente, quinto di malattia, la malata resta apirettica, lo stato generale ottimo, l'esantema impallidito senza accenno a desquamazione. Ma dal sesto all'undicesimo giorno la temperatura subisce una nuova ondata che non supera i 38°,5, e cade definitivamente per lisi al 10° giorno di malattia. Nessuna complicazione.

Caso XXXIX. — F. Mariano, di anni 24. Anamnesi remota negativa. È malato da 4 giorni con febbre, angina, da due è comparso l'esantema scarlattinoso.

Stato generale gravissimo, temperatura 39°,5-40°; polso piccolo a pressione bassissima, tonsillite poltacea, con risentimento dei gangli angolo-mascellari. L'esame degli organi interni è negativo.

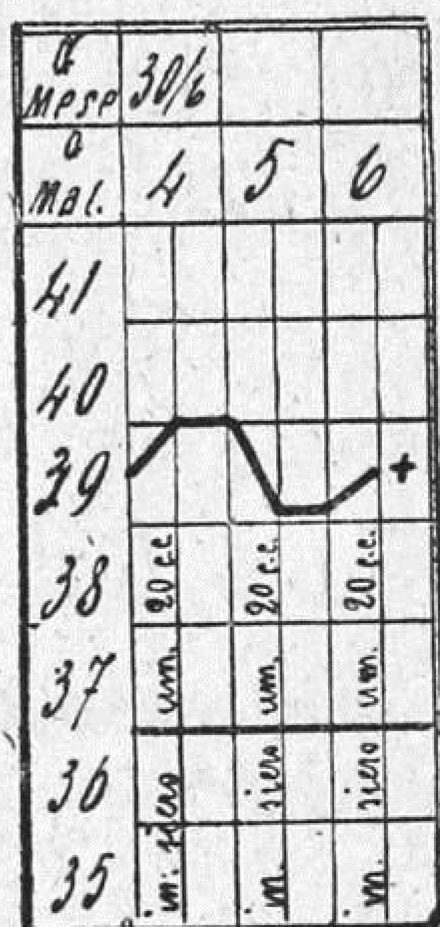
Albumina presente, nel sedimento cilindri ed amazie.

Alle 12 del giorno d'ingresso (30 giugno 1923, 4° di malattia) si iniettano 20 cmc. di siero di convalescente (provenienza C. Walter, salassato in 27° di convalescenza, donatore N. 25); nessuna reazione, le condizioni sempre gra-

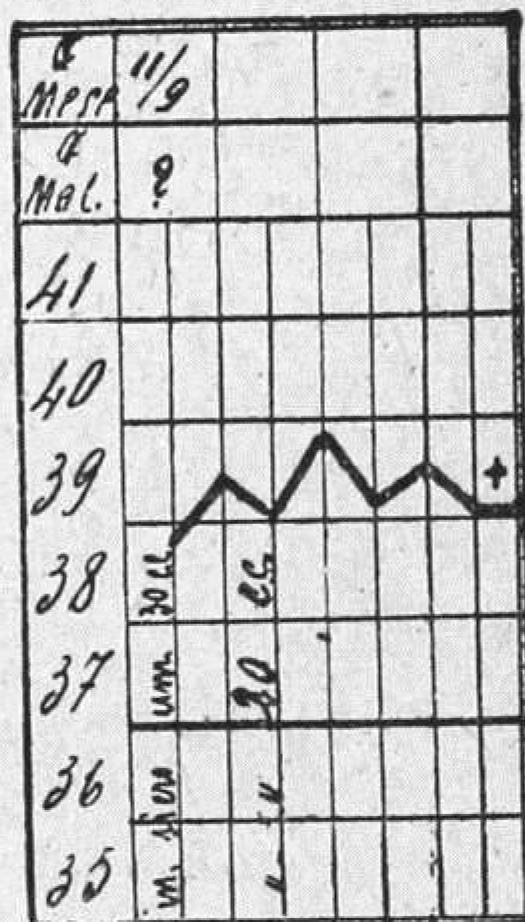
vissime a malgrado di iniezioni di olio canforato è di somministrazione di adrenalina. Il giorno seguente, 5° di malattia, si ripete l'iniezione di siero di convalescente stessa provenienza, senza reazione e senza modificazioni sia dello stato generale, sia del decorso febbrile. Verso la sera la temperatura si mantiene sui 39°. In 6ª giornata le condizioni sono gravissime, si procede ad una nuova iniezione di siero di convalescente senza reazione e senza resultato. Muore il malato nello stesso giorno (6ª di malattia).

Caso III. — S. Pierina, di anni 12; entra nell'ospedale l'11 settembre 1923. Nulla si può conoscere dei precedenti della malata: le condizioni sono gravissime: sensorio ottuso. L'esantema scarlattinoso limitato al torace e alle regioni laterali del collo. Dispnoica, polso piccolo e frequentissimo, temperatura 38°,7. L'esame degli organi negativo; nelle urine albumina presente e abbondante, cilindri ed emazie nel sedimento. La paziente ha diarrea profusa. Nessuna reazione alla prima iniezione di siero di convalescente (30 cmc.), (donatore N. 2, M. Angelo, di anni 18, salassato al 13° di apiressia, curato con

Gr. 9. — F... Mariano.



Gr. 10. — S... Pierina.

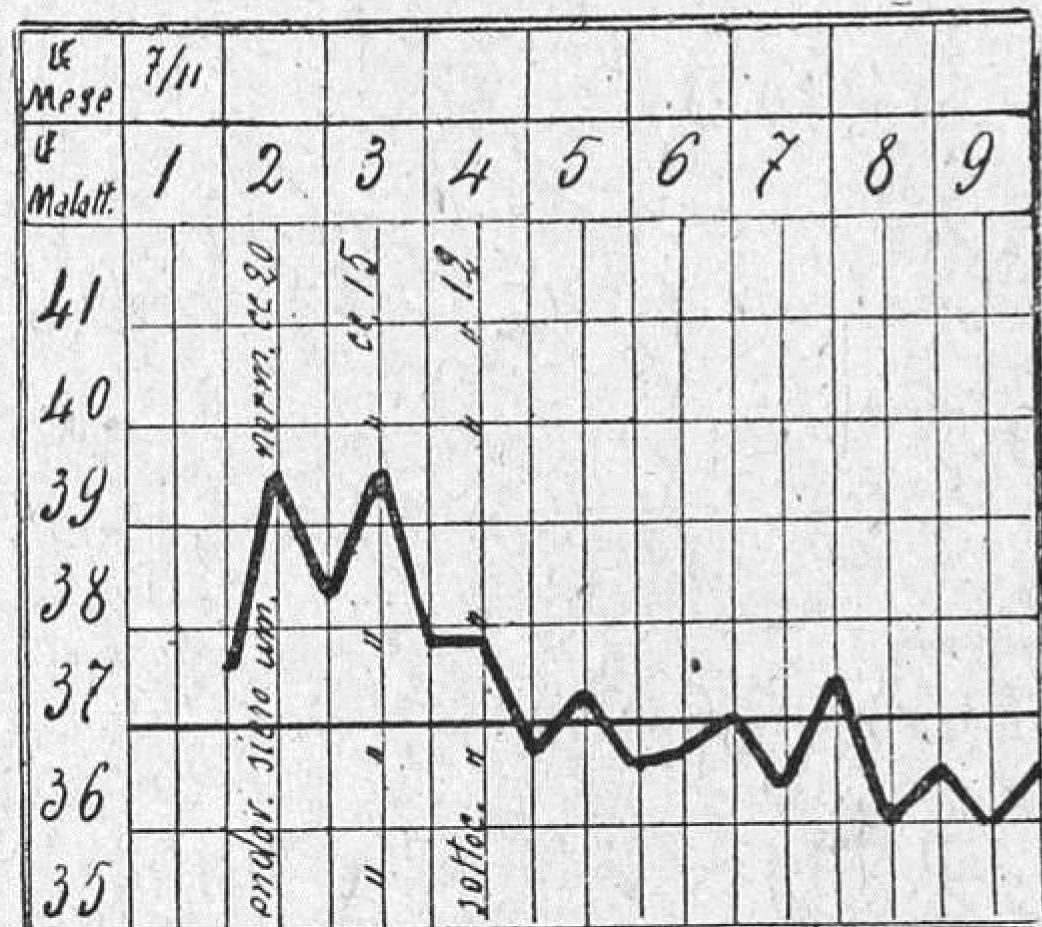


siero di convalescente). Le condizioni sono gravissime al giorno seguente, la temperatura si eleva al di sopra dei 39°; inefficace una seconda iniezione endovenosa di 20 cmc. e la malata perisce dopo 4 giorni di degenza, senza che un barlume di miglioramento anche transitorio sia intervenuto dopo le iniezioni di siero.

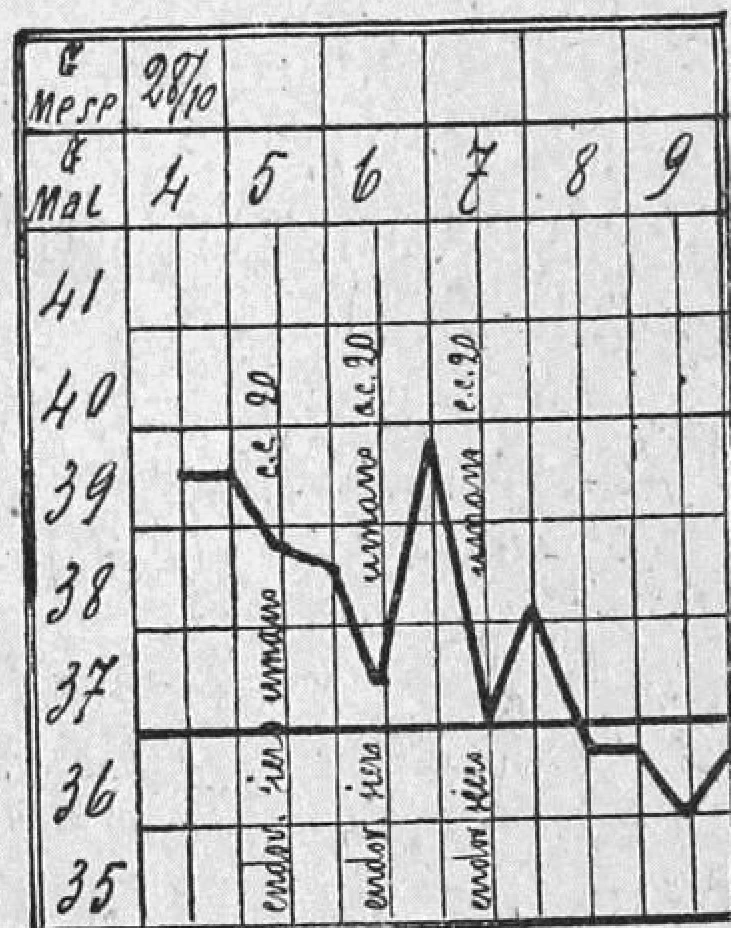
Curati con siero umano normale.

Caso LXXXI. — T. Clementina, di anni 3 e mezzo; malata da un giorno con febbre elevata, nella mattina dell'ingresso nell'Isolamento della Clinica medica, compare l'esantema (7 novembre 1923).

Gr. 11. — T... Clementina.



Gr. 12. — T... Navina.



Stato generale discreto, temperatura 38°, polso 100, piccolo, frequente. Esantema scarlattinoso sul tronco e sugli arti; lieve angina con tonsillite

poltacea, senza gangli collaterali; l'esame delle urine negativo; negativo l'esame degli organi interni. Alle ore 18 si pratica iniezione endovenosa di siero umano normale (donatore A. P. medico, di anni 44). La temperatura si eleva a 39°,6; al mattino seguente 38°,3. Si ripete alle ore 11 una nuova iniezione endovenosa di 15 cmc. dello stesso soggetto normale. La temperatura risale a 39°,6; al mattino seguente 37°,9. Si pratica la 3ª iniezione di siero di 12 cmc. di siero normale della stessa provenienza; nessuna reazione e la temperatura al mattino seguente è di 36°,8 (5ª giornata di malattia). La bambina migliora rapidamente ed entra in piena convalescenza.

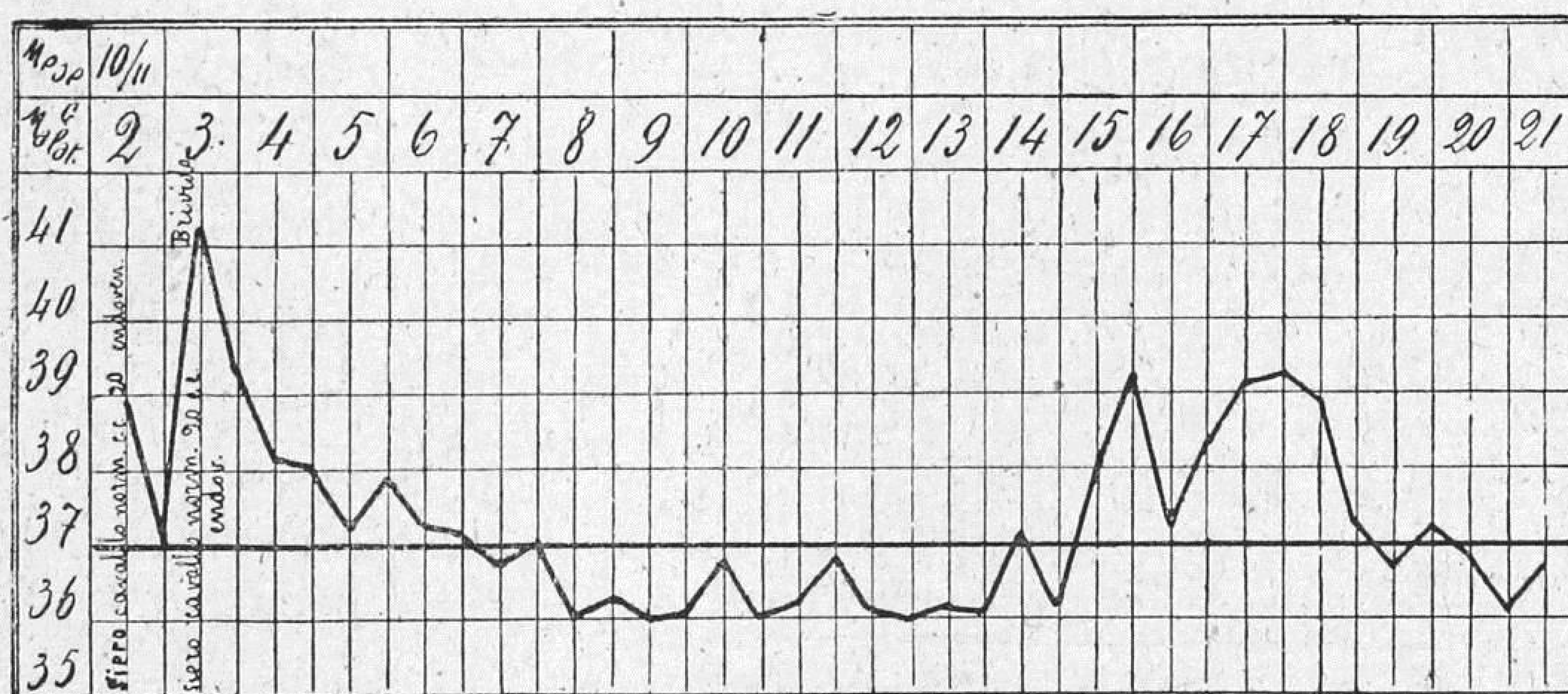
Caso LXXXII. — T. Navina, di anni 27. Nel 18° influenza, nello stesso anno operata di gastroenterostomia per ulcera piloroduodenale. Malata da 4 giorni con febbre molto elevata ed angina, entra in Ospedale (isolamento) per comparsa dell'esantema il 29 ottobre 1923.

Stato generale discreto, temperatura 39°,6, polso piccolo, frequente, ipoteso, esantema scarlattinoso. Angina eritematosa, esame degli organi negativo. Iniezione di siero normale alle ore 11 nella dose di 20 cmc., brivido senza elevazione della temperatura, la temperatura invece scende a 37°,4 il giorno seguente. La seconda iniezione di siero determina elevazione fin quasi a 40° che scende a 37°. Il giorno seguente (7° di malattia) si rialza di nuovo a 38° con una nuova iniezione di siero normale endovenosa (20 cmc.) poi si abbassa definitivamente a 36°,8 (in 8ª giornata di malattia). L'inferma presenta per qualche giorno dolori articolari a tipo scarlattinoso, che si dileguano rapidamente senza cura alcuna.

Curati con siero normale di cavallo.

Caso LXXVI. — Z. Augusta, di anni 12. Nella prima infanzia ha avuto disturbi intestinali prolungati. Entra in ospedale al 2° giorno di malattia (10 novembre 1923). Febbre alta, mal di gola e al mattino seguente esantema. Le condizioni della malata sono discrete, è però abbattuta; la febbre è a 39°. Polso frequente; organi interni sani; angina poltacea; alle ore 16 iniezione endovenosa di 20 cmc. di siero di cavallo normale.

Gr. 13. — Z... Augusta.



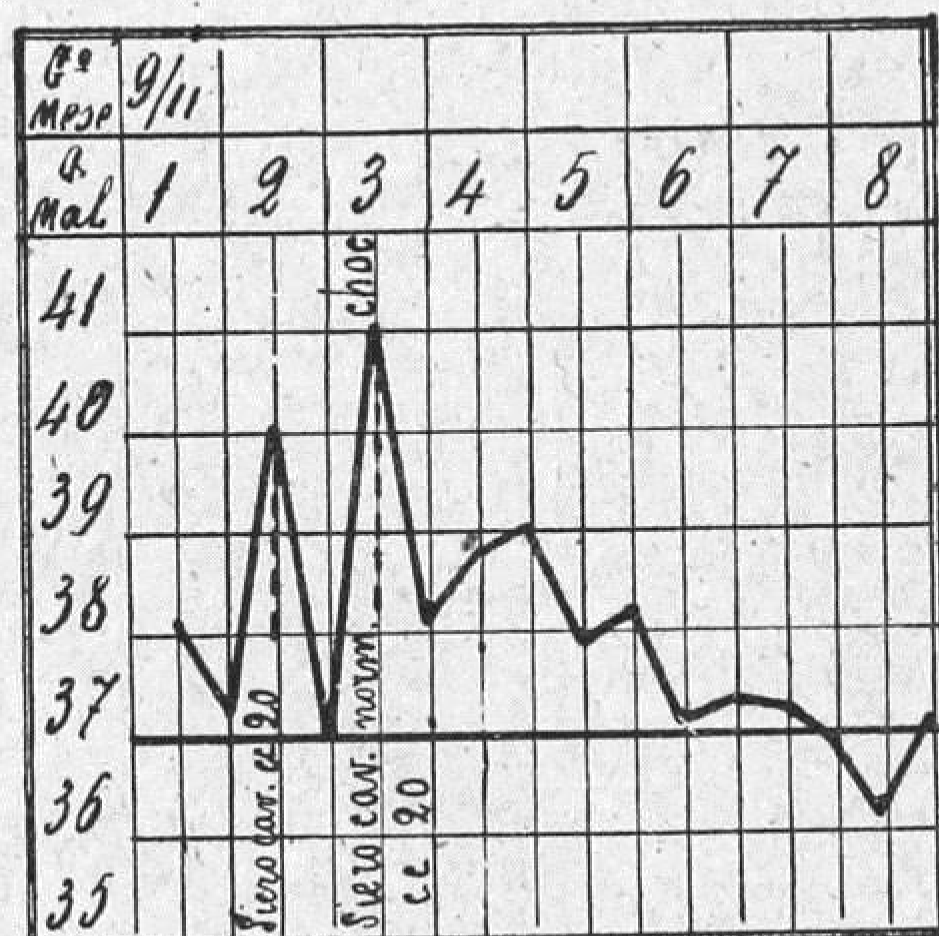
Nessuna reazione. Al mattino seguente temperatura 37°, condizioni generali buone, polso ipoteso. Alle ore 11 nuova iniezione di 20 cmc. di siero normale di cavallo, endovenosa. Dopo un quarto d'ora dall'iniezione, brivido intenso, con cianosi, temperatura 41°,3. Dopo poche ore comincia una rapida discesa con sudore, e dopo 36 ore la temperatura giunge a 37°. In settima giornata la paziente è apirettica, si sente bene e sembra iniziarsi la convalescenza. Dopo una settimana di apiressia, eruzione di esantema urticato ponfi,

ed elevazione febbrile della durata di 4 giorni, con dolori articolari (malattia da siero).

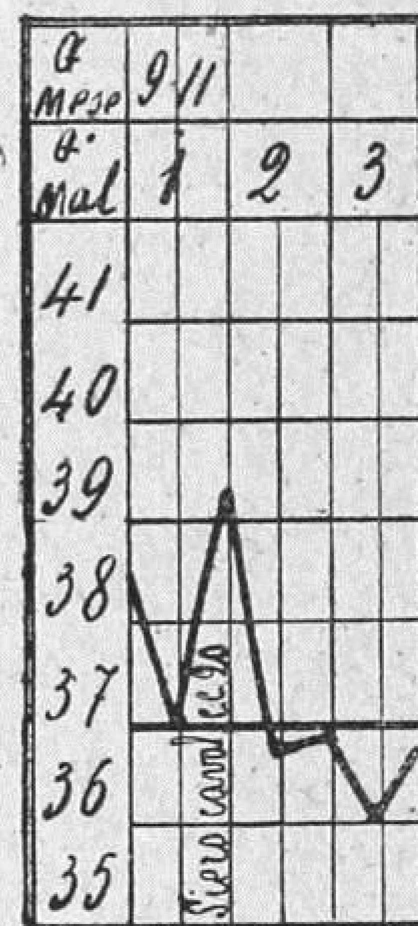
CASO LXXVII. — C. Leandra, di anni 13. A 2 anni e mezzo morbillo. Malata da stamane (9 novembre 1923) con febbre, vomito, diarrea. Fu subito ricoverata all'ospedale di S. Giovanni temendo un avvelenamento alimentare: quivi i sanitari riscontrarono un esantema scarlattinoso e la trasferirono all'Isolamento del Policlinico.

La sera dell'ingresso le condizioni generali sono depresse, la temperatura 38°,2, polso piccolo, a pressione bassa, 90. Esantema scarlattinoso diffuso al torace e all'addome, essudato poltaceo sulle tonsille. La malata ha diarrea profusa. L'esame degli organi è negativo, se si eccettui dolenzia diffusa dell'addome. La temperatura al mattino è scesa a 37°,2. Ma alle ore 11 la malata cade in stato di improvvisa gravità; la temperatura sale con brivido a 40° è in sopore tanto da non riconoscere i parenti. Alle ore 13 si pratica una iniezione di siero normale di cavallo per via endovenosa. Nessuna reazione immediata, alla sera la temperatura si mantiene ancora elevata (39°,6) ma le condizioni del sensorio sono migliori, lo stato di sopore è cessato, la malata dice di sentirsi meglio, riconosce i medici e i parenti; alle ore 3 del mattino la temperatura scende con crisi a 37°, ma alle 6 si rialza a 39°. Lo stato generale peggiora di nuovo, la malata si mantiene però cosciente. Alle ore 10,30, seconda iniezione di siero di cavallo normale, nella quantità di 20 cmc. per via endovenosa. Dopo circa una mezz'ora dall'iniezione la malata comincia a divenire pallido-cianotica, è colta da brivido intensissimo, il polso si conta appena (200) la temperatura va a 41°. Cade in sopore, la reazione pupillare è normale. Dura tale stato un'ora e mezza. La temperatura alle 13 è discesa a 38°,4, a mezzanotte a 38°. La coscienza è lucida, persiste solo la tachicardia intensa (160). Si praticano iniezioni di olio canforato e una di adrenalina. In 4° giorno di malattia, la temperatura modica, lo stato generale ottimo, l'esantema impallidito. Si sospendono le iniezioni di canfora, le urine normali, in 7ª giornata la malata si sente bene e si inizia l'apiressia e la desquamazione.

Gr. 14. — C... Leandra.



Gr. 15. — M... Remo.



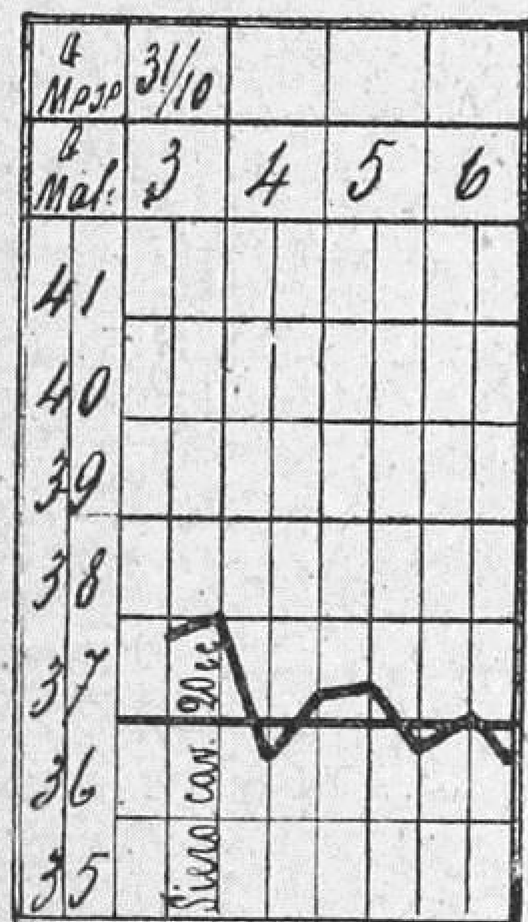
CASO LXXVIII. — M. Remo, di anni 8. A sei mesi broncopolmonite, ha sofferto il morbillo. Da un paio di giorni il paziente si era lamentato di male alla gola; nella mattina del giorno in cui è entrato in ospedale ha avuto febbre insorta con brivido e vomito; viene inviato all'Isolamento del Policlinico per sospetto di difterite. Al mattino seguente compare esantema scarlattinoso. L'esame generale mostra un bambino deperito, con organi sani, senza albumina nelle urine, con polso frequente piccolo molle, temperatura 38°,6.

In primo giorno di malattia si pratica una iniezione endovenosa di siero di cavallo normale (20 cmc.). Non si ha reazione immediata, ma durante la notte la temperatura sale a 39°,5, e al mattino seguente (3° giorno di malattia) il malato è apirettico, e la temperatura più non sale nei giorni consecutivi. In 6° giorno di degenza quando l'ammalato era già apirettico da 3 giorni, l'esantema impallidisce e la convalescenza non è più disturbata da accidente alcuno.

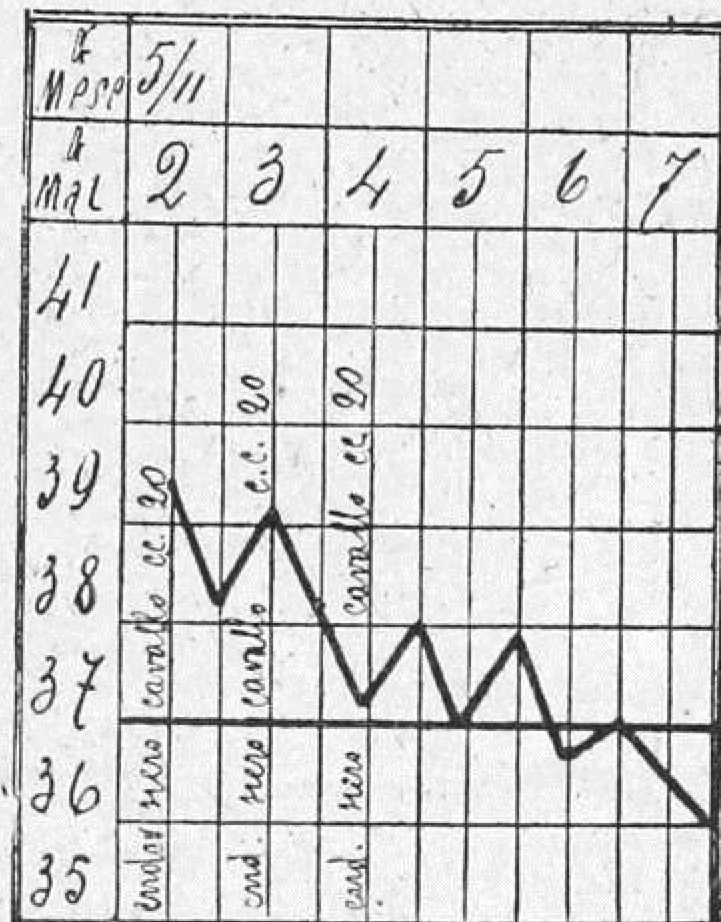
Caso LXXIX. — T. Maria, di anni 17. Entra nell'Isolamento in 3ª giornata di malattia, il 31 ottobre 1923: mal di gola, febbre con brivido, esantema dopo due giorni di malattia.

L'esantema tipicamente scarlattinoso invade il collo, il tronco, l'addome, non gli arti. Temperatura 38°. Polso 96 ipoteso. Alle ore 18 del giorno di ingresso, per via endovenosa si iniettano 20 cmc. di siero di cavallo normale. Nessuna reazione. Al mattino seguente (4° giorno di malattia) apiressia (36°,8). La temperatura si alza di qualche decimo per un altro paio di giorni, la malata entra in piena e franca convalescenza.

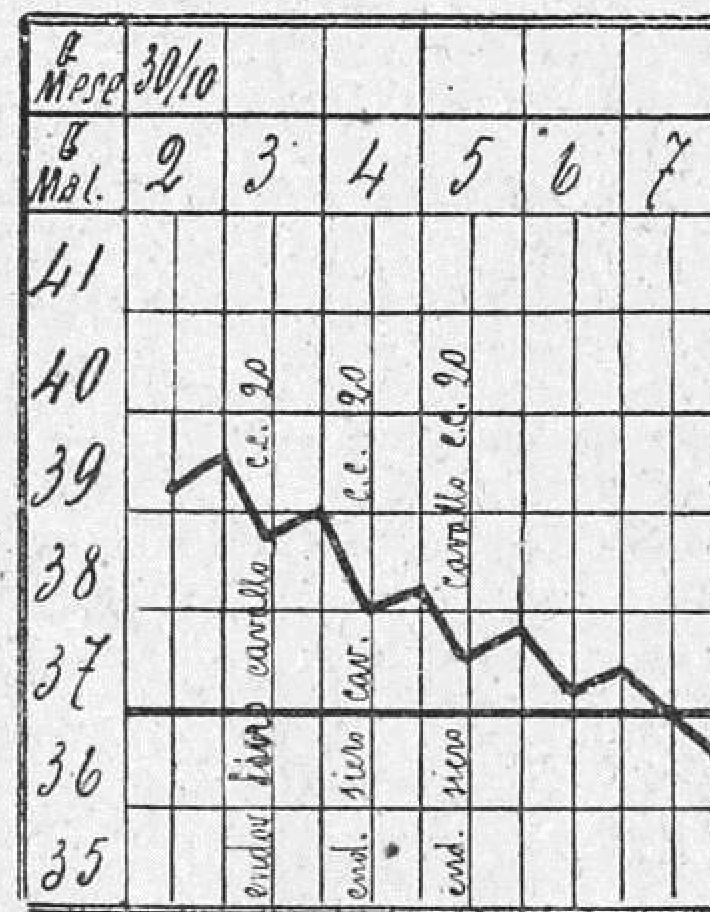
Gr. 16. — T... Maria.



Gr. 17. — M... Ruggero.



Gr. 18. — Z... Elisa.



Caso LXXX. — M. Ruggero, di anni 16. Entra nell'Isolamento il 5 novembre 1923. Ha avuto senso di malessere per 5-6 giorni con corizza; due giorni prima di entrare in ospedale febbre, cefalea, dolore di gola, ieri esantema scarlattinoso.

Malato abbattuto, con modica cianosi e dispnea. Temperatura 39°, esame degli organi negativo, milza all'arco costale, esantema scarlattinoso emorragico.

Alle ore 18 del giorno di ingresso si iniettano 20 cmc. di siero di cavallo. Dopo mezz'ora brivido, ma non si riesce a riscontrare una elevazione di temperatura corrispondente. La temperatura scende a 38°, poi spontaneamente si eleva di nuovo a 39°. Si inoculano 20 cmc. di siero per via endovenosa, nessuna reazione, nemmeno il brivido. Al mattino seguente, 4° di malattia, la temperatura scende a 37°,1. Nuova iniezione di siero da 20 cmc., nessuna reazione. Per altri due giorni la temperatura ha piccole oscillazioni fino a 38°,7, in 7° giorno il malato entra in convalescenza franca. Albumina assente nelle urine. L'esantema impallidisce, la desquamazione in 10ª giornata.

Caso XC. — Z. Elisa, di anni 4. Entra il 30 ottobre 1923 in seconda giornata di malattia, con temperatura elevata 39°,3, polso 120. Esantema tipico diffuso a tutto il corpo, faringe arrossato. In secondo giorno di malattia si iniettano 20 cmc. di siero di cavallo, che si ripete nei giorni seguenti, senza provocare nessuna reazione. La temperatura oscilla tra 38° e 39° e al sesto giorno scende a 37°,2. Modica albuminuria, non più apprezzabile in 8ª giornata. La malata diviene apirettica in 7° giorno. L'esantema è scomparso in 9ª giornata, in 12ª si inizia tipica desquamazione.

Con siero di convalescente, *per via endovenosa*, nella scarlattina, si ottiene:

1) una modica diminuzione della mortalità;

2) una interruzione temporanea dei sintomi generali, e specialmente una rapida caduta della temperatura;

3) persistenza di un gruppo di fenomeni che dimostrano ordinariamente la continuazione della malattia, per quanto in maniera attenuata.

La rapidità degli effetti ottenuti, la necessità per raggiungerli di seguire la via delle vene, la ripresa della malattia quando le dosi erano limitate ad una sola introduzione, la continuazione fino al suo termine naturale, se pure con fenomeni appena apprezzabili, sono dati difficilmente esplicabili con i principii della sieroterapia antitossica, che avevano spinto i primi sperimentatori a saggiare il siero di convalescente.

In verità se il siero usato agiva come un puro siero antitossico, potevamo attendere una differenza nel grado di rapidità dal mutamento della via di somministrazione, quale si vede con i sieri antitossici nelle malattie tossiche per eccellenza come nella difterite; ma nella scarlattina tutto procede in modo assai diverso: l'effetto utile sensibile si ottiene *solo* se si ricorre alla endovenosa, è quasi nullo per via intramuscolare, inoltre, e questo è il dato importante sul quale giova insistere, *l'effetto è improvviso, dopo una reazione dell'organismo, spesso tumultuosa.* In poche ore, al balzo reattivo febbrile segue l'ipotermia; in alcuni casi di scarlattina grave e anche in casi leggeri possono mancare e la reazione e l'effetto utile.

Aggiungo un altro dettaglio di grande importanza: mentre sul principio, guidato dal principio direttivo della produzione dei sieri antitossici, ho atteso delle settimane prima di procedere al salasso del convalescente, a poco a poco, anticipando il prelevamento del sangue, ho potuto adoperare *siero proveniente da soggetti nelle prime giornate di convalescenza.* Ho constatato che per lo meno indifferente era il periodo più o meno inoltrato di convalescenza, e che una pari azione utile si poteva ottenere con siero di malati guariti da qualche settimana, e con siero di guariti da qualche giorno. Dico per lo meno indifferente, perchè in casi particolari, efficacia maggiore talora ha mostrato il siero di convalescente avanzato, talora il siero di convalescente da qualche giorno; dirò di più che *lo stesso siero* dava resultati differenti in differenti malati, sia per quel che riguarda la sindrome reattiva che gli effetti sensibili utili.

Indifferente la provenienza del siero, un altro elemento veniva in campo di grande importanza, *il soggetto,* nel quale l'inoculazione veniva praticata; elemento reattivo, al quale pochissima importanza si concede in tema di immunità passiva con sieri antitossici.

L'azione benefica indiscutibile del siero di convalescente per via endovenosa nella scarlattina, è passibile adunque di una interpretazione differente da quella finora data, *se la sindrome reattiva non è quella dei sieri antitossici, se il siero agisce anche se proveniente da soggetto all'inizio della convalescenza, se il soggetto interviene attivamente nella difesa.*

Nel fondato sospetto che l'azione del siero non fosse specifica, ho tentato la terapia, in alcuni malati di scarlattina, nelle medesime condizioni, con *siero umano di soggetti sani,* che non avessero da bambini sofferto di scarlattina; ho saggiato, in secondo tempo, *la terapia con siero di sangue eterogeneo, con siero cioè di cavallo normale.*

Tentativi con siero di sangue umano normale.

Nessuna variazione nella preparazione del siero: i tentativi sono meno numerosi ma i netti resultati ottenuti e l'esperienza acquistata nel valutare i fenomeni osservati permettono di affermare, *che non vi sono differenze apprezzabili negli effetti ottenuti sul malato di scarlattina. Il siero di soggetto normale cioè determina i medesimi fatti reattivi immediati, abbassamento della temperatura dopo poche ore, abbreviazione nella stessa misura dei fenomeni più imponenti della malattia.* Considerando le due grafiche riportate (N. 11 e 12) di scarlattinosi, curati con siero di sangue umano normale, si può notare che esse sono esattamente sovrapponibili a quelle ottenute con siero di sangue di convalescente.

L'ottenere i medesimi effetti con sangue di soggetto normale, che non aveva mai sofferto la scarlattina, poteva però far pensare ai sostenitori estremisti del potere antitossico del siero di convalescente o che tale potere è *naturalmente* presente nel sangue umano, se il soggetto si è dimostrato refrattario all'infezione o che verosimilmente l'infezione scarlattinosa lo avesse colpito con forma clinica incompleta non riconoscibile come una angina, ritenuta e curata come angina volgare.

Si può alla prima obbiezione rispondere ricordando la negatività oramai accertata di tutti i tentativi di curare le infezioni con siero di sangue di animali naturalmente refrattari; più che i termini di una discussione fatta di analogie, però poteva essere risolutivo l'esperimento con siero di animale. Se il *siero* in sè, più che il potere antitossico di esso, agiva nell'introduzione per le vene, verosimilmente, anche col solo siero di cavallo normale, noi avremmo potuto raggiungere lo scopo.

Tentativi con siero di cavallo.

Il siero di cavallo normale ho inoculato nelle medesime dosi e con le stesse indicazioni. Le grafiche dalla 13ª alla 17ª si riferiscono a malati curati con siero di cavallo normale, inoculato per via endovenosa.

In questo gruppo di malati, che è stato più numeroso, ho voluto far corrispondere i tentativi con perfetto parallellismo a quelli praticati con siero di convalescente, perchè il confronto trovasse i termini opportuni. Nella grafica 15 si vede con una sola iniezione di siero di cavallo per via endovenosa esaurirsi la malattia dopo reazione febbrile, provocata dall'introduzione del siero in 1ª giornata. E tale resultato si ha nella grafica 16 (malato 79) nel quale la 5ª e la 6ª giornata sono appena segnate da una temperatura subfebbrile, dopo la caduta critica che ha seguito all'introduzione del siero. Con due iniezioni (come è dimostrato nella grafica 13 e 14) l'azione è più manifesta. Con le tre iniezioni endovenose a giorni consecutivi, si può vedere (grafiche 17 e 18) la caduta della temperatura a gradini. Ed io mi ripeterei se volessi aggiungere nuovi particolari; *perchè quanto ho potuto ottenere col sangue*

di convalescente anche nei dettagli si ottiene col siero di cavallo normale. Una sola nota differenziale è opportuno stabilire almeno in un certo numero di casi: il siero di cavallo normale, a differenza del siero di convalescente, e del siero umano normale, provoca talora fenomeni reattivi immediati imponenti, come sono riferiti in conseguenza dei più imponenti choc proteinici descritti dalla letteratura. Il brivido leggero è sostituito da brivido scuotente, associato a cianosi, a polso piccolo frequentissimo, a depressione notevole delle forze, fino all'abbandono e al rilasciamento, ad una sindrome insomma paurosa, quando essa capiti in tutta la sua forma classica. Nella eterogeneità del siero forse è contenuta la ragione della differenza.

Adunque, e sia tale conclusione avviso di prudenza ai sostenitori di specificità di sieri comunque preparati, *non solo il quadro clinico che segue all'introduzione del siero di convalescente non riveste le apparenze dell'azione del siero antitossico, ma i medesimi effetti possono essere provocati con l'introduzione endovenosa di sieri sicuramente sprovvisti di immuncorpi specifici: il siero di individuo normale, il siero di cavallo.*

Il meccanismo d'azione dei sieri introdotti per via endovenosa nella scarlattina.

I primi sperimentatori sull'uso del siero di convalescente nella cura della scarlattina furono indotti a ritenere che la benefica azione risultasse dal contenuto in anticorpi specifici del siero usato. Negli effetti del siero, introdotto per via differente (intramuscolare o sottocutanea da una parte, endovenosa dall'altra), essi vedevano gradi di una stessa azione, in rapporto con la maggiore o minore rapidità di penetrazione e quindi con la facilità di neutralizzare le tossine, più che una fondamentale differenza d'azione.

In verità a chi osservi serenamente i resultati di Weisbeker e di v. Leyden da una parte, e quelli di Reiss e Jungmann e i nostri dall'altra non può sfuggire un fatto più importante: mentre nei primi manca un segno qualsiasi di miglioramento deciso in appoggio dell'utilità del siero, negli altri v'ha, esponente evidente dell'azione, un rialzo termico e sopratutto un rapido abbassamento della temperatura, dopo sole poche ore dalla inoculazione. Un tale comportamento depone contro l'azione antitossica del siero puro e semplice.

Anche nella pratica dei sieri antitossici, del difterico per esempio, quando si ha una reazione immediata, una fase cioè, che rapidamente insorge dopo l'inoculazione, seguita da un improvviso abbassarsi della temperatura e da un improvviso miglioramento della sindrome morbosa, questa non è interpetrata come antitossica ma serica. Manca infatti nella sieroterapia antitossica una fase negativa, seguita da una fase rapidamente positiva.

Che un'azione specifica non rappresenti questa improvvisa reazione, noi oggi possiamo affermare in maniera decisa in base alla nostra esperienza diretta: *essa può essere infatti ottenuta in maniera identica col siero umano di soggetto normale, e con siero di cavallo normale.* Nella scarlattina cioè l'uso

del siero per via endovenosa riproduce quel fenomeno osservato da Sclavo col siero anticarbonchioso per via endovenosa, quel fenomeno, che, ritenuto specifico un tempo, come effetto dell'azione disintegratrice sui bacteri, fu riconosciuto non specifico perchè riproducibile col siero di cavallo normale.

Adunque pur partendo da un principio di logica scientifica, giunti al resultato utile, al quale tendeva l'aspirazione del terapista, l'interpretazione del meccanismo d'azione deve radicalmente mutare.

Siero di convalescente, siero di soggetto normale, siero di cavallo, sono egualmente efficaci nella scarlattina, se inoculati per via endovenosa; tutti e tre i sieri agiscono con un meccanismo d'azione, che, per quanto è possibile giudicare dagli effetti, si deve ritenere identico.

Il quadro clinico infatti che segue alla introduzione di forti quantità di siero è dato: da brivido, da elevazione della temperatura, da ipotensione, da fenomeni talora imponenti nervosi, con stato di depressione o d'agitazione, con dolori diffusi. Tale stato in poche ore si dilegua e segue un rapido critico abbassarsi della temperatura, a cui si accompagna un ripristino temporaneo o definitivo della salute.

Quando il siero, iniettato per via endovenosa, determina un quadro simile, questo non è indice di una azione specifica, ma rientra nei confini delle azioni terapeutiche variamente chiamate *proteinoterapica, stimolante,* ecc. Se la comunità della sindrome al siero specifico ed al siero di cavallo portava a concludere che l'azione non poteva essere ritenuta una azione specifica, l'analisi del quadro stesso aggiunge una decisiva conferma per far ritenere che il siero di convalescente spieghi la sua azione come siero aspecifico, più che come siero antitossico specifico.

Siamo cioè di fronte ad una malattia (scarlattina) che, in gran numero di casi, più che altre malattie da infezione, reagisce alla terapia aspecifica serica.

Terapia aspecifica e non specifica adunque. — Sulla terapia aspecifica sono stati versati fiumi d'inchiostro, e le opinioni non sono concordi: teoria flogistica o pirogena con accelerazione ed intensificazione delle difese; reazione del protoplasma vivente sotto lo stimolo proteinico o colloidale; possibilità di riportare al normale l'equilibrio colloidale, disturbato dalla malattia da infezione; azioni e reazioni di albumine introdotte per via parenterale; stimoli alle produzioni di fermenti utili a distruggere le proteine inoculate; reazioni violente contro sostanze funzionanti da vaccino; tempra dei tessuti che succede alla reazione pirogena, come la tempra segue al riscaldamento del ferro. Nessuna di queste teorie soddisfa quando si avvicini ai fatti clinici: *ancora problemi di alta importanza clinica, come le percentuali variabilissime negli effetti utili, e la preferenza da dare ad uno più che ad altro preparato ad azione stimolante, attendono la soluzione.*

I fatti veduti a proposito della cura della scarlattina con la sieroterapia

per via endovenosa, sono da interpetrare come effetti di una terapia aspecifica, e possono essere utilizzati alla comprensione del meccanismo d'azione.

Un primo punto deve essere fissato e ribadito: *la malattia non è definitivamente troncata sotto l'influenza della terapia aspecifica.* Dalle grafiche riportate appare infatti che la malattia riprende, dopo un certo numero di giorni (2-3) il suo corso e completa il ciclo come se, latente, l'agente morboso continui la sua vita; appare che sono necessarie due o tre iniezioni perchè sia evitata la ripresa del ciclo della malattia.

Ogni somministrazione di siero per via venosa determina adunque una episodica reazione dell'organismo, che rapidamente si esaurisce, mentre la malattia tenta di riprendere il sopravvento, perchè la terapia stessa non intacca la causa morbosa; anzi qualche volta la esistenza di questa si rivela per piccoli segni, che persistono per tanto tempo, quanto suole decorrere dallo inizio alla fine della malattia nei non trattati.

Non neutralizzazione di tossine (abbiamo veduto che il meccanismo non è quello dei sieri antitossici); *non azione diretta contro il germe,* il quale continua la sua opera, di cui infatti persistono modesti segni, o tutti esplodono di nuovo non appena esaurito l'episodio di stimolo e di reazione.

Dopo la reazione violenta, che segue alla terapia serica endovenosa, si dilegua solo una parte della sindrome morbosa, e ne rimane una subdola, o appena manifesta, la quale si può arricchire di nuovo, se il mezzo terapeutico non è ripetuto. *L'ammalato cioè si svelena in parte, distruggendo gran parte della carica tossica;* ma come in un tifo, ridotto dalla lattoterapia aspecifica, continua il processo anatomico coi suoi pericoli, mentre il malato sembra guarito, così nella scarlattina, depauperata dalle manifestazioni più imponenti, continua l'esistenza e l'evoluzione della causa morbosa, dopo l'azione della sieroterapia aspecifica.

La figura del malato da infezione è in questi ultimi anni all'occhio dello studioso divenuta più complessa, attenuatasi l'influenza dell'esclusivismo etiologico, o dell'esclusivismo costituzionale che tendevano a restringere l'orizzonte del clinico. La malattia è un complesso prodotto di molteplici e variabili fattori: l'agente morboso con i suoi prodotti tossici, l'organismo con i poteri reattivi generali comuni e individuali; la virulenza del germe e l'entità dell'infezione, le particolari attitudini reattive sono condizioni variabili che rendono quanto mai variabile la figura del malato. Se il *germe* con le *tossine* è l'agente stimolatore, che conferisce alcune note comuni del processo infettivo, l'organismo dalla sua parte reagisce non solo alle azioni del germe stesso con difese e *con prodotti di disintegrazione;* ma *alla presenza delle proprie scorie.* Le *scorie organiche* cioè che si producono in occasione di un'infezione, *diventano esse stesse agenti morbosi provocatori di una parte, e forse di parte importante del quadro della malattia da infezione.* I rapidi svelenamenti, sia in occasione di crisi naturali, sia in occasione di crisi determinate dalla terapia stimo-

lante, sono *in rapporto con una improvvisa distruzione ed eliminazione* dei prodotti tossici, formatisi per la disintegrazione dei tessuti.

Mentre però nella terapia antitossica specifica noi assistiamo alle conseguenze di una *neutralizzazione* delle specifiche tossine, nella terapia aspecifica assistiamo a *crisi ripetute di svelenamento, temporanee,* ma che si possono provocare in giorni consecutivi. La rapidità e la temporaneità del fenomeno inducono a ritenere che lo svelenamento sia di origine distruttiva, che esso intacchi principalmente conseguenze dirette e indirette dell'agente morboso, non l'agente morboso stesso. Se non si insiste infatti nella terapia aspecifica, piccole cuspidi febbrili per due o tre giorni si manifestano e poi nuova ripresa della malattia, quasi riproducente una nuova incubazione, un tempo cioè necessario perchè azioni tossiche e reazioni organiche costituiscano l'edifizio delle malattie da infezione.

Di quali particolari sostanze e con quale meccanismo l'organismo si libera?

Per quanto sia difficile investigare l'essenza di questo misterioso fenomeno, in base ai fatti, ritengo sia lecito così concepire l'azione della sieroterapia nella scarlattina: l'organismo sotto lo stimolo del componente serico si libera delle scorie, prodotte dalla disintegrazione dei tessuti, per l'azione dell'agente morboso; la liberazione avviene a tappe e le tappe danno la sensazione del miglioramento o addirittura della guarigione, se la caduta della temperatura coincide con la spontanea guarigione.

La ripresa della malattia rappresenta l'accumulo di nuove tossine e di nuove scorie organiche. Ma quando noi introduciamo rapidamente per via parenterale endovenosa una sostanza eterogenea l'organismo tende a liberarsene o eliminandola o quando ve ne sia la possibilità più rapidamente distruggendola con azioni fermentative, utilizzando poteri preformati. Tale offensiva dell'organismo non si limita solo contro la sostanza eterogenea ma *contro tutto quanto di eterogeneo esiste, affine* però alla sostanza estranea introdotta. La difesa organica cioè in quel momento ingloba sostanze estranee introdotte, sostanze estranee eventualmente preesistenti. E l'azione reattiva di offesa dell'organismo si traduce in vera opera di difesa *se una vera affinità* esisteva per avventura tra sostanza inoculata e scorie tossiche esistenti nell'organismo. Il processo distruttivo fermentativo allora ingloba quelle sostanze che erano a base delle manifestazioni morbose, e si traduce in opera di svelenamento, mentre la causa morbosa persiste, troppo modesto elemento nel determinismo immediato del quadro clinico.

Sono le scorie dei tessuti e non le tossine specifiche quelle distrutte con rapida azione: i vaccini specifici che potrebbero far pensare a distruzione di tossine specifiche esistenti libere, mostrano spesso meno degli aspecifici la capacità di provocare azioni improvvise di svelenamento; così il vaccino antitifico in confronto del colerico nel tifo. E in particolari preparazioni di vac-

cini specifici, in cui l'elemento germe viene a contatto con sieri di convalescente o con immunsieri, bisogna nelle reazioni particolari ottenute per via endovenosa fare la dovuta parte ai poteri di sostanze con azione aspecifica, se si vuol restare alla eloquenza dei fatti.

Lo stimolo aspecifico però non determina il medesimo effetto in tutte le malattie da infezione e nei malati colpiti dalla medesima infezione; così ad es. il siero è efficace in gran numero di scarlattinosi, di carbonchiosi, ma inefficace in una certa percentuale, è senza effetto nel tifo, nella polmonite; mentre d'altra parte un mezzo aspecifico come il latte sterilizzato, di nessun vantaggio è se adoperato nella scarlattina, mentre spesso utile si dimostra nel tifo. E la letteratura della proteinoterapia aspecifica ricorda che malati, i quali non si erano avvantaggiati di una qualità di proteine hanno avuto utilità da una vaccinoterapia aspecifica per via endovenosa.

Nella *aspecificità* esiste adunque *una nota di specificità* che accomuna malattie differentissime (scarlattina e carbonchio p. es.)

Questo lato della terapia aspecifica è forse allo stato attuale delle cose il più interessante nei riguardi dei tentativi di terapia umana: *le scorie organiche e rispettivamente lo stimolo terapeutico possono accomunare per identità di reazione malattie differentissime e dividere malattie tra loro molto affini.*

Questo modo di vedere *sulla relativa specificità della terapia endovenosa aspecifica* offre la spiegazione più verosimile di alcuni fatti osservati a proposito della scarlattina: nelle complicanze più frequenti (angina streptococcica) lo stimolo aspecifico resta senza effetto, se immesso sotto forma di siero di convalescente, di siero umano normale, di siero di cavallo: con ogni probabilità le scorie organiche provocate dallo streptococco o dagli altri germi aggiunti, come complici dell'infezione, sono assai differenti da quelli che *la scarlattina pura* determina, e contro di essi il siero si mostra inefficace a provocare la crisi di svelenamento.

Bisognerà cercare l'elemento affine alle scorie provocate dallo streptococco e per ora si può dire che esso non è contenuto nel siero umano nè nel siero di cavallo, e può essere assente in tutte le sostanze che sono state saggiate in immunterapia aspecifica, dacchè, almeno seguendo la personale esperienza, le infezioni da streptococco non sono affatto modificate dalla sieroterapia specifica ed aspecifica endovenosa.

Che solo *alcuni soggetti* siano capaci di reagire alla terapia stimolante aspecifica, non contradice a questa ipotesi, poichè la distruzione delle scorie organiche è opera attiva di fermenti distruggenti o di altri poteri di offesa, che si richiamano con la terapia aspecifica, e questa attiva capacità può del tutto mancare in alcuni organismi.

La sieroterapia con sangue di convalescenti, rientra, pur mantenendosi ottimo ausilio terapeutico, nel novero dei mezzi di terapia aspecifica; l'osservazione degli effetti di questa terapia, messa a confronto con quanto si ot-

tiene in altre malattie da infezione, induce a ritenere che le sostanze capaci di determinare reazioni benefiche e immediate, pur seguendo un meccanismo unico di azione, devono avere particolari affinità con le scorie istogene prodottesi nell'infezione perchè la reazione, che si traduce in effetto terapeutico, si produca. I tentativi di selezione tra queste sostanze nelle varie malattie costituiscono pel momento attuale la via feconda della proteinoterapia aspecifica.

CONCLUSIONI.

1) Il siero di sangue di convalescente è mezzo di cura efficace nella scarlattina, se adoperato per via endovenosa.

2) I resultati ottenuti con siero di soggetto normale e con siero normale di cavallo non si differenziano da quelli ottenuti con siero di convalescente, se usati anche essi per via endovenosa, e per gli utili resultati, e per la precisa fenomenologia clinica che ne consegue.

3) Il meccanismo d'azione del siero per via endovenosa, sia di convalescenti, che di soggetto normale, che di cavallo rientra nel meccanismo della terapia stimolante aspecifica.

4) Il siero, qualunque sia la provenienza, stimola l'organismo dello scarlattinoso a liberarsi dalle proteine introdotte per via parenterale, e da quelle scorie che hanno affinità con le sostanze stimolanti eterogenee introdotte.

5) Nella pratica della terapia aspecifica stimolante, l'affinità non preveduta tra sostanze provocatrici e scorie organiche prodotte dall'infezione, costituisce la base del successo terapeutico; e conferisce una nota di specificità alla stessa terapia aspecifica.

Roma, settembre 1924.

BIBLIOGRAFIA.

Daniel A. Presse méd., n. 29, 1923.
Doria R. Policlinico, Sez. prat., 1923.
Debré R. et Paraf J. Paris méd., n. 44, 1922.
Huber u. Blumenthal. Berl. klin. Woch., 1897.
Kling u. Widfeld. Hygea, n. 2, 1918.
Koch Rich. Münch. mediz. Woch., n. 47, 1913.
Jungmann u. Reiss. Deut. Arch. f. klin. med., vol. 196, 1912.
Leyden V. Ibid., vol. 73, 1902.
Lorey. Zentral. für innere Medizin, 4 ott. 1912.
Marinesco et Sager. Soc. méd. des hôp., n. 46, 1922.
Moog. Berl. klin. Woch., 1921; Presse méd., 16 luglio 1921.
Pontano T. Bullettino dell'Acc. Medica di Roma, 1924.
Rumpel. Münch. med. Woch., pag. 38, 1903.
Scholz. Fortscr. d. mediz., vol. 21, 1903.
Teissier et Duvoir. Traité de Roger et Widal, vol. II, pag. 89.
Weaver. The Journal of Am. med. Ass., vol. 77, 1921.
Weisbeker. Zeitscr. f. klin. med., vol. 32, 1897.
Zinger A. The Journal Am. med. Ass., n. 10, 1915.

II.

ISTITUTO D'IGIENE DELLA R. UNIVERSITÀ DI PALERMO
Direttore: prof. LUIGI MANFREDI.

La M.T.R. (reazione d'intorbidamento di Meinicke) nella diagnosi della sifilide

pel prof. dott. GIUSEPPE CASCIO ROCCA, docente di Clinica Dermosifilopatica.

La complessità e la difficile conservazione dei reattivi necessari per la W. R. ha spinto diversi sperimentatori a ricercare una reazione, che potesse sostituirla. Ed invero impostati gli studi della sierodiagnosi della sifilide su concetti fisico-chimici, dopo i primi tentativi che sembrarono infruttuosi si sono avuti tali dati di fatto, che possiamo affermare, come dai due punti di vista dottrinale e pratico siamo pervenuti a risultati altrettanto importanti ed interessanti di quelli forniti dalla W. R. tipica.

Le proprietà flocculanti dei sieri luetici furono ricercate fin dal 1907 da Fornet e Schereschewsky. Questi Autori aggiungendo, in modo da evitare la mescolanza, del siero o del liquido cefalo-rachidiano di un tabetico o di un paralitico generale al siero di un ammalato di sifilide recente riuscirono a provocare una precipitazione in forma di anello.

Michaelis nello stesso anno unendo al siero di un sifilitico un estratto di fegato di feto eredo-sifilitico riuscì ad avere una precipitazione visibile.

In seguito Porges e Meyer usando la lecitina, e poi Elias, Neubauer, Porges e Salomon usando il glicocolato di sodio con sieri luetici ottenne un'evidente flocculazione.

Queste reazioni praticamente si dimostrarono poco costanti nella loro specificità.

In prosieguo molte indagini, che reputo ovvio elencare, sono state fatte in questo campo.

Bruck recentemente ha raggruppate le reazioni di flocculazione proposte per la diagnosi della sifilide nel modo seguente: in un 1° gruppo mette le reazioni eseguite con antigeni rappresentati da sostanze chimiche definite; in un 2° gruppo quelle che provocano la precipitazione della frazione euglobulinica delle proteine dei sieri (reazione di Klausner all'acqua distillata, metodi di Bruck all'acido nitrico, all'acido lattico e all'alcool); in un 3° gruppo le reazioni che si ottengono usando estratti di organi.

Queste ultime, e specialmente la reazione di flocculazione di Sachs-Georgi, e quella di Meinicke (particolarmente nella sua 3ª modificazione D. M. R.), hanno avuto la sanzione dei pratici, quali reazioni complementari, per la loro alta percentuale di concordanza con la W. R.

Queste reazioni hanno ribadito il concetto, che un unico processo di microprecipitazione colloidale stesse a base sia della W. R., che delle reazioni di flocculazione: nella W. R. viene svelato lo stadio iniziale, poichè in primo tempo la precipitazione avrebbe solo la forza di fissare il complemento (fissazione che si rende evidente coll'aggiunta di un sistema emolitico alla mancanza della emolisi), nelle reazioni di flocculazione lo stadio finale, poichè in un secondo tempo questa precipitazione si paleserebbe con la formazione di fiocchi.

Dato che nella W. R. noi riusciamo a svelare lo stadio iniziale, mentre nelle reazioni di Sachs-Georgi e di Meinicke lo stadio finale, Dold cercò di rendere appunto visibile lo stadio iniziale. Egli infatti nel 1921 propose la sua reazione d'intorbidamento (Trübungsreaktion - D. T. R.), che veniva pertanto a ridurre il tempo necessario per la lettura dei risultati da 24-48 ore a 2 ore. Egli si servì dello stesso estratto per la Sachs-Georgi (estratto alcoolico colesterinato di cuore di bue) in soluzione fisiologica a 1 : 11, in modo da avere un estratto leggermente opalescente.

A cmc. 0,4 di siero inattivato a 55° per 1/2 ora si aggiungono cmc. 2 dell'estratto diluito. In un altro tubo, da servire come controllo, si mettono cmc. 0,4 con cmc. 2 di soluzione fisiologica invece dell'estratto diluito. Si stabiliscono altri controlli con siero sicuramente normale, e con siero sicuramente sifilitico. Dopo 2 ore di termostato a 37° i sieri luetici presentano un intorbidamento, mentre i sieri normali rimangono opalescenti. Per i sieri debolmente positivi conviene eseguire la lettura dopo altra 1-2 ore di temperatura ambiente. La lettura si può ripetere dopo 24 ore di temperatura ambiente, come reazione di flocculazione.

In seguito egli propose un tubo controllo per ogni siero con l'aggiunta di formolo, diluito ad un terzo, e la permanenza per 4 ore in termostato, rendendo così non necessaria, se non nei casi che alla prima lettura appaiono dubbi, una seconda lettura, dopo 24 ore di termostato, con la ricerca della flocculazione. Il formolo abolisce la facoltà che hanno i sieri luetici di intorbidarsi in contatto di estratti colesterinati di organi, e ciò costituisce un controllo comodo per la lettura dei risultati. Infatti la reazione è negativa quando i liquidi di entrambe le provette sono trasparenti, ed è positiva quando il tubo di controllo col formolo è meno torbido di quello del siero in esame.

Questo procedimento, secondo l'Autore, ha il merito di oggettivare tutta l'evoluzione dei processi, che intervengono tra il siero ed i liquidi dell'estratto, mentre la W. R. non ci mostra che il principio, e le reazioni di flocculazione la fine.

Dold sperimentando la sua reazione prima su 400 sieri, e poi su 600 ha avuto una concordanza del 93,7% con la W. R.

Molti Autori (Poëhlmann - Winkler - Strempel - Keining e Werner - Jacobson - Pancotto - Bonaccorsi - Holländer - Artom, ecc.) hanno sperimentato la reazione di Dold riportandone nella grande maggioranza risultati e giudizi favorevoli.

Il Dold oltre agli estratti in uso per la Sachs provò quelli in uso per la reazione di flocculazione di Meinicke, ma con esito sfavorevole.

Meinicke ammise la superiorità in pratica della reazione di Dold, perchè di lettura più facile, e specialmente perchè più rapida delle reazioni di flocculazione.

Egli consigliò però di usare il suo estratto di cuore di cavallo trattato con etere, ed addizionato di colesterina. L'estratto di cuore di cavallo è allungato con alcool a 96° nella proporzione di 2 parti di estratto per 3 di alcool.

A 10 cmc. di questa diluizione si aggiunge 1 cmc. di una soluzione alcoolica di colesterina all'1%. Si fa cadere rapidamente sull'estratto così preparato 10 volte il suo volume di soluzione di cloruro di sodio al 2%. Questa diluizione deve essere di una debole opalescenza. Come controllo si usa un estratto etereo di cuore di cavallo, che deve dare lo stesso grado di opalescenza.

A cmc. 0,4 di siero in esame inattivato si aggiungono in un tubo cmc. 2 della diluizione dell'estratto colesterinato, ed in un altro tubo cmc. 2 della diluizione dell'estratto di controllo. Si istituiscono altri controlli con siero normale, e con siero sicuramente sifilitico. La lettura dei risultati si esegue dopo 3 ore di termostato a 37°, comparando i tubi di controllo col tubo contenente l'estratto colesterinato. Con un siero luetico in quest'ultimo tubo si deve avere un intorbidamento.

Questa costituisce la prima M. T. R. (Meinickes-Trübungs-Reaktion) che si dimostrò all'Autore più precoce e più forte della Dold.

In seguito Meinicke stesso ha proposto l'uso dell'estratto di cuore di cavallo colesterinato, ed aggiunto di balsamo del Tolù, per rinforzare la reazione e per impedire alla colesterina di provocare reazioni aspecifiche. La quantità di Balsamo del Tolù da aggiungere all'estratto colesterinato, che in genere corrisponde ad 1 cmc. di balsamo per 10 cmc. di estratto, si determina aggiungendo all'estratto colesterinato quantità decrescenti di balsamo del Tolù in soluzione alcoolica al 5 %. I tubi con questo estratto si tengono in termostato solo 1 ora per i sieri intensamente positivi, e 3 ore per gli altri.

Si può eseguire una seconda lettura dopo 24 ore, però Meinicke stesso dice che tale lettura può trarre in errore essendo un sistema troppo forte per una reazione di flocculazione.

Questa reazione offre, secondo vari sperimentatori (Bering, Strempel, Keining e Wester, Ebbinghaus, Yuenkwei-Huang, Heinemann, Klein, Fortig, Zinnser, Munter, ecc.), grandi vantaggi di semplicità, dando però qualche caso di aspecificità.

Meinicke, in collaborazione col dott. Erich Grün, nella *Deut. med. Woch.*, del 1923, n. 2, comunicò di avere abolito l'aggiunta di colesterina agli estratti per la M. T. R., poichè sciogliendo un buon balsamo di Tolù direttamente nell'estratto di cuore di cavallo diluito con alcool si ottengono degli estratti, che posseggono una grande forza reattiva. L'aggiunta di colesterina si è dimostrata perfettamente superflua, oltre che agente aspecificamente.

Consigliò inoltre di usare due estratti diversamente diluiti, e quindi anche con diversa concentrazione di balsamo del Tolù, e ciò perchè ogni siero non reagisce in egual modo con qualunque estratto, poichè i rapporti quantitativi optimali delle sostanze reagenti non possono essere sempre raggiunte lavorando con un solo estratto.

Meinicke fece notare poi la difficoltà di preparare un buon estratto per la cattiva qualità del balsamo messo in commercio, infatti avendo avuto la possibilità di trovare un forte quantitativo di balsamo, che risponde bene allo scopo, ha messo in vendita gli estratti già controllati. Gli estratti, che si possono richiedere alla Farmacia Adler in Hagen (Westf.), vengono contrassegnati da numeri: ad es. 36/12 e 40/16. I numeri 36 e 40 indicano i numeri di preparazione degli estratti per la reazione di flocculazione di Meinicke, diluiti rispettivamente con alcool nel rapporto 1: 12 e 1: 16, e poi aggiunti di balsamo del Tolù.

Anche con questi estratti i sieri venivano inattivati e la lettura si eseguiva dopo 1 ora di termostato.

In una comunicazione ulteriore Meinicke e Grün apportarono tali modificazioni alla tecnica della reazione da renderla veramente semplicissima.

Il Dott. Hartenfels, del Marienhospital di Hagen, aveva osservato che un riscaldamento dei sieri a 55-56° per mezz'ora dava reazioni aspecifiche con la M. T. R., che non si avevano non oltrepassando i 50 gradi, o anche usando sieri attivi.

Meinicke ripetè le esperienze, che rivelarono appunto un comportamento della M. T. R. opposto a quello della W. R. Infatti mentre la reazione di Wassermann richiede la stabilizzazione delle sostanze seriche, prodotta dall'azione del calore, per evitare le reazioni aspecifiche, nella M. T. R. questa stabilizzazione dà invece delle reazioni aspecifiche, appunto per un rafforzamento eccessivo della reazione. È necessario quindi per la M. T. R. la labilità delle sostanze seriche per evitare i pericoli di reazioni non specifiche. Ora siccome questa labilità viene aumentata dalle basse temperature, Meinicke propose di eseguire la lettura dei risultati dopo 1 ora dalla sua esecuzione, lasciando le provette a temperatura ambiente. E ciò contrariamente alla W. R., alla reazione di Sachs-Georgi ed a quella di Meinicke in parte, nelle quali si esegue la lettura dopo che le provette sono state tenute per un tempo variabile in termostato a 37°.

Meinicke e Grün hanno esaminato un migliaio di sieri sia allo stato attivo ed a temperatura ambiente, sia inattivati a 50 ed a temperatura di termostato venendo alla conclusione che « la M. T. R. a temperatura ambiente si svolge specificamente ed in modo identico, che a temperatura di termostato ».

Dunque la M. T. R. deve essere eseguita con sieri attivi, ed a temperatura ambiente, leggendo i risultati dopo 1 ora circa: offre perciò notevole risparmio di tempo, e semplificazione della tecnica.

A. Oro sperimentando questa reazione parallelamente alla W. R. ed alla D. M. R. su 350 sieri, appartenenti sia ad individui sicuramente e solamente

sifilitici, sia ad individui normali o con altre affezioni, ha avuto nella sifilide una percentuale di concordanza coi dati clinici, che va da un massimo del 100% (sifilide latente) ad un minimo del 33,5% (sifilide latente curata) con una lieve inferiorità rispetto alla W. R. ed alla D. M. R., e con i sieri di individui normali o di individui affetti da tumori cutanei, dermatosi, blenorragia e sue complicanze, tubercolosi polmonare e chirurgica una percentuale di aspecificità del 2,5% (tubercolosi chirurgica), mentre con la D. M. R. era del 7,5%.

Egli pertanto conclude, che nella maggior parte dei casi essa decorre parallelamente alle altre due reazioni, e quindi, data la sua facilità di esecuzione, è di somma utilità pel medico pratico, lontano dai grandi centri.

Goro-Sato, sperimentando su 600 sieri, comparativamente alla W. R. ha avuto una concordanza perfetta nell'85% dei casi. Il 15% dei risultati discordanti riguardavano dei casi con diagnosi clinica dubbia. Ha avuto inoltre un solo caso di reazione aspecifica col sangue del cordone ombelicale di un bambino, del quale neanche la madre presentava segni di lues. Egli pertanto conclude che la specificità della M. T. R. è appena inferiore a quella della W. R.

Elkeles sperimentando la M. T. R., la W. R. e la S. G. R. su 664 sieri ha avuto 45 casi discordanti tra le 3 reazioni, e 27 tra la S. G. R.-M. T. R. e la W. R. Egli considera la lettura della M. T. R. dopo 24 ore assai specifica e molto sensibile, e conclude col dire che pur non potendo la M. T. R. sostituire la W. R., pure costituisce per quest'ultima un'ottima reazione di controllo.

Nell'ultima riunione della Società Italiana di Dermatologia e Sifilografia, tenuta a Firenze nel dicembre 1923, riferirono appunto sulla reazione d'intorbidamento di Meinicke N. Bagnoli, T. Tedeschi e M. Artom.

Bagnoli, il quale ha eseguito la reazione con sieri inattivi ed a temperatura di termostato a 37°, avendo esaminato complessivamente 683 sieri, e precisamente 391 trattandoli con un solo estratto più diluito rispetto all'altro col quale ha trattato i restanti 292 sieri, ha ottenuto dall'85 all'88,7 % di casi di concordanza con la W. R., sì da giudicare la M. T. R. più sensibile della S. G. R. Pertanto egli considera la M. T. R. come un'ottima reazione sussidiaria alla W. R., anche per la spiccata prevalenza di positività, che ha avuto nei casi di sifilide latente o curata.

Tedeschi esaminando 925 casi nota che la discordanza tra la W. R. e la M. T. R. (eseguita con sieri attivi ed a temperatura ambiente) è minima, e che anzi quest'ultima rivela stati luetici influenzati dalla cura, forme tardive terziarie o forme eredo-luetiche, che non vengono svelate dalla W. R., e tanto meno dalla D. M. R. Però nota che questa maggiore sensibilità della M. T. R. viene ad essere alquanto pregiudicata dai pochi casi di aspecificità, che su 194 casi di ulcere veneree è stata del 2,06%, su 48 casi di individui normali del 2,8 %, e su 62 casi di individui affetti da diverse malattie (bronchite, enterite, polmonite, tifo, diabete) del 3,22 %.

Artom su 250 sieri esaminati ha avuto concordanza con la W. R. in 226 (90,4%). Egli afferma che la M. T. R. non può essere considerata come mezzo

diagnostico da sostituire alla W. R., ma solo come reazione di orientamento per la diagnosi della sifilide, e come controllo della W. R., preferibile alle attuali reazioni di flocculazione sia per la sensibilità, come per la semplicità di tecnica e per la facilità di lettura. Non consiglia però la lettura tardiva (dopo 24 ore) pel pericolo di risultati aspecifici.

È molto interessante poi conoscere ciò che riguardo alla M. T. R. è stato rapportato nella Conferenza tecnica di laboratorio, tenuta a Copenaghen dal 19 novembre al 3 dicembre 1923.

Questa Conferenza convocata dal Comitato d'Igiene della Società delle Nazioni aveva lo scopo di fare esaminare da diversi sperimentatori contemporaneamente dei sieri con i differenti metodi (W. R.-S. G.-R. Sigma-reazione D. M. R.-M. T. R.). Parteciparono all'esame dei sieri tra altri Hirszfeld, Meinicke, Müller, Renaux, Sachs. Per l'Italia assisteva alla Conferenza il professore Petragnani.

I sieri esaminati sono stati 536, e presi preferibilmente da sifilitici curati o no, nei diversi stadi della malattia. Il controllo è stato fatto con sieri considerati come suscettibili di dare reazioni aspecifiche, e precisamente di individui affetti da tubercolosi, tumori.

Il rapporto sulla M. T. R. dice testualmente così: « Comparata alla reazione di Sachs-Georgi la M. T. R. praticata con soluzione di cloruro di sodio al 3 % ha dato risultati concordanti tanto dal punto di vista del numero delle reazioni specifiche, che dal punto di vista della sensibilità, nei casi di sifilide curata. Meno sensibili tutte e due nell'insieme della W. R., esse hanno tuttavia, come anche la Sigma-reazione, dato risultato positivo in un piccolo numero di casi di sifilide a W. R. negativa. È dunque raccomandabile di praticare la M. T. R. contemporaneamente alla W. R. in ragione sopratutto della grande semplicità della sua tecnica ».

Riguardo alla reazione di Meinicke (D. M.) essi riferiscono di avere avuto risultati specifici, ma troppo deboli nell'insieme. Pertanto non la mettono nemmeno in discussione, avendola del resto l'Autore stesso sostituita con la M. T. R.

Altri sperimentatori hanno provato la M. T. R., pervenendo in genere a conclusioni un po' discordanti.

Deicher eseguendo la M. T. R. con sieri inattivati ha ottenuto frequenti reazioni aspecifiche. Pertanto giudica che la reazione così eseguita non è in grado di sostituire la W. R. In seguito però avendo usato siero attivo conclude che tranne rare eccezioni la M. T. R. è dello stesso valore della W. R., ed anzi in certi casi la supera.

Fey annette grande importanza a questa nuova reazione di Meinicke come reazione di flocculazione, e quindi alla seconda lettura. Infatti egli dice che se il medico pratico, che vuole presto orientarsi su un siero, e per questo eseguisce la reazione deve rinunziare per mancanza di tempo ad osservare la flocculazione, in un laboratorio invece non si dovrebbe rinunziare a quest'ultima fase della reazione.

Jänecke sperimentando la M. T. R., comparativamente alla W. R. considera la nuova reazione di Meinicke non adatta al medico pratico, perchè eseguita a solo un risultato negativo può portare ad una conclusione falsa. Egli pertanto consiglia di eseguirla come reazione di controllo alla W. R., specialmente in considerazione della sua semplicità di esecuzione e rapidità di lettura.

Kruchen invece pur ammettendo che la M. T. R. non raggiunge la sensibilità della W. R., dice che la sua importanza è data dal fatto che essa nella pratica per la sua semplicità può essere eseguita più spesso e più rapidamente senza eseguire contemporaneamente la W. R. Nota però che per la lettura ed interpretazione dei risultati è necessaria una lunga pratica.

Anche Schilling, avendo ottenuto risultati positivi con sieri sicuramente luetici, che avevano reagito negativamente con la W. R., e con la reazione di Stern, consiglia di usare la M. T. R. nell'esame dei sieri, e che solo nei casi dubbi bisogna eseguire come controllo la W. R. e la reazione di Stern.

Schultze avendo eseguito la M. T. R. comparativamente alla W. R. ed alla S. G. concluse che la M. T. R. riesce a svelare l'infezione luetica nel periodo primario ancora prima delle due altre reazioni. Nella sifilide curata insufficientemente poi essa dà risultati positivi, mentre le altre riescono negative, e nella sifilide latente reagisce in modo nettamente positivo in casi in cui le altre danno risultati debolmente positivi. Consiglia di eseguire la reazione con sieri non prelevati da poco, e di fare una prima lettura dopo 1 ora, una seconda dopo 4, ed infine una terza dopo 18 ore.

* * *

Ho voluto sperimentare io stesso la reazione d'intorbidamento di Meinicke, e pertanto reputo opportuno riferirne dettagliatamente la tecnica.

Tecnica. — Seguendo il consiglio dell'A. ho ritirato gli estratti presso la Farmacia Adler in Hagen (Vestfalia), che prima di essere messi in commercio vengono controllati dallo stesso Meinicke. Gli estratti fornitimi erano contrassegnati dai seguenti numeri: 36/12 (estratto concentrato) e 40/16 (estratto diluito).

Per la reazione occorrono:

1) delle provette pulitissime e costruite in vetro sottile;

2) due estratti: uno concentrato e l'altro diluito;

3) una soluzione di cloruro di sodio, chimicamente puro, al 3 %;

4) una soluzione di formalina in acqua distillata nel rapporto 1:5;

5) delle pipette graduate e ben pulite;

6) una centrifuga, della quale si può fare anche a meno lasciando il sangue sierare;

7) un bagnomaria.

Di ogni siero attivo ben centrifugato, oppure raccolto come si separa normalmente, se ne prendono in quattro provette, e per ciascuna cmc. 0.2. La 2ª e 4ª provetta costituiscono i tubi controllo, e vi si aggiunge una goccia di formalina a 1: 5, che si lascia agire per 15 minuti, mentre la 1ª e 3ª provetta costituiscono i tubi di reazione propriamente detti.

Nel frattempo si distribuiscono in due tubi a collo largo rispettivamente la quantità necessaria dell'estratto più concentrato e di quello più diluito, ed in altri due tubi a parte la quantità occorrente, per diluire i due estratti a 1:11, di soluzione salina al 3 %.

Questi quattro tubi ben tappati si mettono in un bagnomaria previamente preparato a 45-50° per 15 minuti, badando che la temperatura non scenda sotto i 37°.

Quindi si mescola rapidamente l'estratto più concentrato con la soluzione salina corrispondente: si ha un liquido lattescente, che deve essere aggiunto subito nella quantità di 1 cmc. nella 1ª e 2ª provetta di ogni siero.

Lo stesso procedimento si usa per l'estratto più diluito, aggiungendo la diluizione ottenuta nella 3ª e 4ª provetta.

Gli estratti di balsamo hanno occasionalmente la tendenza ad indebolirsi un po' dopo alcuni mesi della loro preparazione, specialmente se vengono conservati a basse temperature. Questo indebolimento si riconosce preparando la diluizione con soluzione salina: questa diluizione non presenta un intorbidamento così rapido come per un estratto forte, ed appare un po' chiaro e meno opalescente. Per avere con un tale estratto indebolito nella sua azione reattiva dei risultati sempre buoni, prima di aggiungere l'estratto diluito ai sieri occorre lasciare la diluizione dell'estratto a temperatura ambiente per 10-20 minuti. In questo tempo essa viene ad intorbidarsi e ad intensificarsi nella sua azione, tanto da riuscire perfettamente uguale ad una diluizione preparata di fresco con un estratto a forte potere reattivo. In genere il giusto grado di opalescenza si riesce facilmente a stabilirlo con un po' di esercizio.

Le provette vengono agitate e lasciate a temperatura ambiente per 1 ora. Si procede quindi alla lettura dei risultati, guardando a circa due metri di distanza verso una finestra ben illuminata. È da sconsigliarsi assolutamente la lettura fatta a luce artificiale.

Se il liquido rimane trasparente ed opalescente in tutte le provette, la reazione è negativa. Se nelle provette di reazione (1ª e 3ª) i sieri presentano un intorbidamento più o meno intenso, mentre le provette di controllo (2ª e 4ª) sono inalterate la reazione è positiva. Se solo la 3ª provetta, cioè quella con estratto più diluito, presenta lieve intorbidamento allora la reazione è debolmente positiva, mentre se presenta un intorbidamento lievissimo si considera come dubbia. Con sieri fortemente positivi l'intorbidamento è visibile dopo 10-15 minuti.

Ripetendo la lettura dopo permanenza dei tubi per 24 ore a temperatura ambiente i sieri negativi si presentano invariati, mentre i positivi presentano un sedimento più o meno abbondante, sormontato da un liquido completamente incolore, o leggermente giallo, a seconda della intensità della reazione.

Questa seconda lettura non mi ha mai rivelato intorbidamenti tardivi, che mancavano alla prima lettura, ed ha corrisposto invariabilmente in tutti i sieri, che fin dalla prima lettura presentavano un intorbidamento.

Ho voluto provare ad eseguire la reazione con metà dose (cmc. 0.1 di siero.

e cmc. 0.5 di estratto diluito), ed ho notato, come aveva osservato A. Oro, che il risultato non cambia per la diminuzione quantitativa delle sostanze reagenti, quindi ciò riesce vantaggioso avendo a disposizione poco siero.

Su alcuni sieri presi sterilmente, e quindi conservati in ghiacciaia ed ancora limpidi, ho ripetuto la M. T. R., anche dopo otto giorni, ed ho notato che il risultato non era per nulla cambiato.

I sieri esaminati provengono alcuni da quelli inviati per l'esame al Laboratorio dell'Istituto d'Igiene di Palermo, presso il quale ho eseguito le reazioni, e gli altri dall'Ambulatorio Dermosifilopatico dell'Ospedale S. Saverio, diretto dal prof. M. Cipolla. Di questi ultimi conosco la diagnosi clinica.

La M. T. R. è stata eseguita parallelamente alla W. R., e quasi sempre nello stesso giorno.

I casi presi in esame sono complessivamente 340 così suddivisi:

1) *Sifilide primaria*: N. 26 sieri di individui affetti da sifiloma iniziale in diverso periodo evolutivo, senza alcuna manifestazione cutanea o mucosa:

W. R. intensamente positiva 12, debolmente positiva 2=55.84 %;

M. T. R. positiva 12=46.15 %.

In questo gruppo pur essendosi dimostrata la M. T. R. meno sensibile della W. R. ho avuto un caso in cui questa è mancata di fronte alla M. T. R.

II) *Sifilide secondaria:* N. 39 sieri di individui affetti da sifilide secondaria con manifestazioni in atto cutanee o mucose:

W. R. intensamente positiva 39=100 %;

M. T. R. positiva 38=97.43 %.

III) *Sifilide terziaria:* N. 36 sieri di individui con gomme o sifilodermi tubercolo-ulcerosi:

W. R. intensamente positiva 33, debolmente positiva 1=94.44 %;

M. T. R. positiva 35=97.22 %.

Il reperto serologico del caso discordante con M. T. R. positiva e W. R. negativa è stato avvalorato anche dall'efficacia della terapia specifica.

IV) *Sifilide nervosa* (tabe): Casi N. 10, di cui 3 curati. Nei 3 casi curati sia la W. R. che la M. T. R. sono state concordemente positive; nei 7 casi non curati ho avuto pure concordanza perfetta, e precisamente 4 risultati positivi, e 3 negativi.

Non ritengo però opportuno trarre alcun ragguaglio sulla percentuale dei risultati positivi ottenuti con le due reazioni dato il numero limitato di sieri esaminati.

V) *Sifilide latente curata:* Su 46 sieri ho avuto:

W. R. intensamente positiva 15, debolmente positiva 2=36.95 %;

M. T. R. positiva 16=34.78 %.

In questo gruppo non ho riscontrato perfetta concordanza, poichè in un caso mentre la W. R. è stata negativa la M. T. R. è stata positiva con un intorbidamento ben manifesto già dopo 1/2 ora circa dell'eseguita reazione.

VI) *Individui sospetti di sifilide,* in cui l'anamnesi era dubbia, e che presentavano note morbose incerte. Casi N. 42:

W. R. positiva 11=26.19 %;

M. T. R. positiva 9=21.42 %.

Anche in questo gruppo la concordanza non è stata completa, perchè mentre in un caso la W. R. è stata positiva e la M. T. R. negativa, in un altro caso è capitato l'inverso.

VII) *Sieri di individui dei quali sconosco la diagnosi clinica,* ma che certamente per pregressa sifilide, o per note morbose dubbie hanno spinto il medico curante a ricercare una probabile infezione luetica. Casi N. 92.

In 85 sieri ho avuto concordanza perfetta tra le due reazioni (21 reaz. positive, e 64 negative), mentre su 3 la W. R. è stata negativa e la M. T. R. positiva, e su altri 4 la M. T. R. è stata negativa e la W. R. positiva: W. R. 27,17 %, M. T. R. 26.08 %.

VIII) *Individui quasi certamente non luetici* (16), od affetti da ulcere veneree (7), psoriasi (3), tumori cutanei (8), malaria (8), tubercolosi polmonare (7) = N. 49.

In tutti ho avuto una concordanza perfetta tra le due reazioni (risultati tutti negativi), sicchè si può affermare che la M. T. R. è nettamente specifica per la sifilide. Ho voluto infatti sperimentare su 8 sieri di malarici primitivi o recidivi, in cui il sangue è stato prelevato durante il caratteristico accesso febbrile. La W. R. e la M. T. R. sono state sempre negative, e ciò ha il suo valore anche pratico poichè vari sperimentatori hanno avuto la W. R., sebbene raramente, positiva appunto di preferenza in malarici primitivi o recidivi, durante i primi accessi febbrili, o nei primi intervalli di apiressia.

* * *

Nelle istruzioni annesse agli estratti ritirati dalla Farmacia Adler si consiglia, per intensificare la reazione nei suoi risultati, di usare per la diluizione dell'estratto invece della soluzione di cloruro di sodio al 3 %, una soluzione di cloruro di ammonio all'1.5 %. Praticamente però per evitare una reazione troppo forte si raccomanda di usare una mescolanza a parti uguali della soluzione di sale di cucina al 3 % e soluzione di cloruro di ammonio all'1,5 %. Pel resto la tecnica resta invariata.

Ho voluto pertanto saggiare su 30 sieri tale tecnica. Ho eseguito la reazione contemporaneamente e sugli stessi sieri con sola soluzione di cloruro di sodio al 3%, e con la mescolanza di cloruro di sodio e di cloruro di ammonio.

I sieri presi in esame riguardano individui quasi certamente non luetici (16), o affetti da uretrite blenorragica (8), e individui affetti da sifilide secondaria con manifestazioni in atto (6). Negli individui non luetici o affetti da blenorragia la W. R. è stata negativa, così pure la M. T. R. eseguita con sola soluzione di cloruro di sodio, mentre col siero di un blenorragico la M. T. R. eseguita con la mescolanza di soluzione di cloruro di sodio e di cloruro di ammonio dava un risultato nettamente positivo alla prima lettura. *Percentuale di aspecificità* 3.33 %.

Nei casi di individui affetti da sifilide secondaria ho avuto concordanza perfetta tra le due reazioni con risultato positivo, ed ho notato solo che nelle provette con la mescolanza di cloruro di sodio e di cloruro di ammonio l'intorbidamento avveniva più rapidamente, che nelle provette con sola soluzione di cloruro di sodio. Dopo 1 ora però, e quindi quando si doveva procedere alla lettura, l'intorbidamento era in queste provette in alcuni casi meno intenso (ma sempre bastevole a fare stabilire nettamente la positività della reazione), ed in altri casi lo stesso, che in quelle con la mescolanza.

Ora dinanzi a questo caso di reazione aspecifica qualunque possa essere il vantaggio apportato dalla soluzione di cloruro di ammonio nella lettura dei risultati, viene ad essere annullato completamente, anche ammettendo alla M. T. R. così eseguita una maggiore sensibilità nello svelare i sieri luetici.

Pertanto consiglio di non eseguire la reazione con la suddetta mescolanza, specialmente in considerazione del fatto, che nella sierodiagnosi della sifilide ha valore assoluto solo una reazione positiva, che quindi non deve essere infirmata di possibile aspecificità.

*
* *

Dal complesso dei risultati ottenuti risulta che la M. T. R. eseguita a temperatura ambiente con siero attivo e con l'estratto diluito con soluzione di cloruro di sodio al 3% dà una percentuale di positività (41,47%) di poco inferiore a quella data dalla W. R. (43,23%), accanto ad una piccola percentuale (2,05%) di risultati positivi con sieri di soggetti clinicamente luetici, nei quali la W. R. riesce negativa.

Pertanto, pur non potendo considerare la M. T. R. come una reazione da usare in sostituzione della W. R., con alcuni sieri, specie quando i dati clinici fanno fondatamente sospettare un'infezione luetica, può riuscire praticamente utile eseguirla, come reazione di controllo, contemporaneamente alla W. R.

In considerazione poi della sua semplicità e facilità di esecuzione, ed anche della sua specificità essa risponde, a mio giudizio, allo scopo pel quale l'Autore l'ha proposta, cioè è di *somma utilità al medico pratico,* il quale trovandosi lontano dai grandi centri può giovarsi della M. T. R. come sussidio alla diagnosi clinica.

BIBLIOGRAFIA.

1. Fornet u. Schereschewsky. Münch. med. Woch., 1907, 30.
2. Michaelis. Berl. Klin. Woch., 1907, 51.
3. Porges u. Meyer. Berl. Klin. Woch., 1908, 15.
4. Elias, Neubauer, Porges u. Salomon. Wien. Klin. Woch., 1908, 18.
5. Bruck. Deut. med. Woch., 1922, 25.
6. Dold. Med. Klin., 1921, 31.
7. Id. Deut. med. Woch., 1922, 8.
8. Id. Med. Klin., 1922, 7.
9. Poëhlmann. Münch med. Woch., 1921, 42.
10. Winkler. Med. Klin., 1921, 51.
11. Strempel. Münch. med. Woch., 1922, 3.
12. Keining u. Werner. Dermat. Zeitsch., 1922, 37.
13. Jacobson. Dermat. Woch., 1922, 21.

14. Pancotto. Giornale di Clinica medica, 1922, 3.
15. Bonaccorsi. Giornale di Clinica medica, 1922, 9.
16. Holländer. Klin. Woch., 1923, 7.
17. Artom. Giorn. ital. malattie veneree, 1924, 2.
18. Meinické. Deut. med. Woch., 1922, 7 e 12.
19. Bering. Centralbl. f. Bakter., 1922, Bd. 99.
20. Strempel. Münch. med. Woch., 1922, 38.
21. Keining u. Wester-Ebbinghaus. Deut. med. Woch., 1922, 46.
22. Yuenkwei-Huang. Münch. med. Woch., 1923, 12.
23. Heinemann. Arch. f. Schiffs und Tropenhyg., 1923, 26.
24. Klein. Deut. med. Woch., 1923, 12.
25. Fortig. Deut. med. Woch., 1923, 6.
26. Zinnser. Deut. med. Woch., 1923, 21.
27. Munter. Zeitschr. f. Hyg. und. Infekt., 1922, Bd. 97.
28. Meinicke. Deut. med. Woch., 1920, 1.
29. Meinicke u. Grün. Deut. med. Woch., 1923, 2 e 19.
30. Oro A. Folia Medica, 1923, 21.
31. Goro-Sato. Med. Klin., 1923, 33.
32. Elkeles. Med. Klin., 1923, 41.
33. Bagnoli N. Giorn. ital. mal. veneree, 1924, 2.
34. Tedeschi N. Giorn. ital. mal. veneree, 1924, 2.
35. Artom M. Giorn. ital. mal. veneree, 1924, 2.
36. Société des Nations. *Investigations sur le sérodiagnostic de la syphilis.* Rapport de la Conférence technique de laboratoire (tenue à Copenhague, 19 nov.-3 déc. 1923).
37. Deicher. Deut. med. Woch., 1923, 31 e 46.
38. Fey. Deut. med. Woch., 1923, 37-38.
39. Jänecke. Deut. med. Woch., 1923, 43.
40. Kruchen. Deut. med. Woch., 1924, 2.
41. Schilling. Deut. med. Woch., 1924, 25.
42. Schultze. Klin. Woch., 1° aprile 1924.

III.

R. Istituto di patologia speciale medica della R. Università di Roma
diretto dal prof. Agenore Zeri.

Il valore clinico dell'enzimoreazione e della sinforeazione

per il prof. Arnaldo Biasiotti ed il dott. Carlo Mars.

Molte volte l'esame clinico di un malato ci lascia dubbiosi se una sospetta lesione tubercolare sia in atto, ovvero spenta; altre volte non è possibile diagnosticare la causa di una lieve e costante elevazione termica, quando i sintomi clinici facciano difetto, come nelle cosidette forme criptogenetiche. Non è poi raro il caso di trovarci di fronte ad una sintomatologia clinica non ben definita e comune, nell'esordio, a più malattie. I progressi della sierologia ci permettono ora di dirimere tali dubbi diagnostici, per modo che è possibile al medico sanzionare una diagnosi di certezza in modo rapido.

Dobbiamo agli studi dei proff. Sivori, Figari e Rebaudi dell'Istituto Maragliano, se oggi è a noi possibile disporre di un importante metodo diagnostico per alcune malattie infettive, quello cioè dell'enzimoreazione e della sinforeazione.

I germi e le sostanze da questi elaborate, penetrando per vie diverse nei nostri tessuti e nel sangue, sono soggetti a processi biochimici di digestione, del tutto simili a quelli che si svolgono nel nostro apparato gastro-enterico. Tale processo chimico-biologico si spinge fino alla formazione, nei tessuti stessi, di amino-acidi, termine progredito della evoluzione della molecola proteica. Tali aminoacidi conservano la loro specificità in rapporto al germe dal quale sono derivati.

Oggidì una tendenza scientifica propende a riportare i complessi fatti che si svolgono nel circolo sanguigno per l'azione di germi patogeni nel campo esclusivo chimico-fisico. A questi studiosi rammentiamo che i processi di difesa sono dovuti specialmente all'attività chimico-biologica delle cellule bianche, e forse di alcuni organi a secrezione interna, attività chimico-biologiche nell'ambito delle quali rientrano probabilmente alcuni fatti d'indole chimico-fisica.

L'enzimoreazione e la sinforeazione provano che noi ci troviamo di fronte a fatti di tale natura.

L'enzimoreazione, come lo dice la parola, è una reazione destinata a mettere in evidenza i poteri fermentativi esistenti nei plasmi organici verso gli elementi cellulari in fase necrobiotica, fisiologica o patologica.

La sinforeazione (da δυναφή punto di contatto) è una reazione zonale (zonula di flocculazione) che si forma al punto di contatto fra il siero in esame ed un determinato disintegrato. I disintegrati sono antigeni ottenuti da tutti gli organi dell'economia organica o da batterii, ed hanno una fisionomia biochimica particolare fra il peptone e l'amino-acido; essi ci consentono il rilievo di minime attività fermentative in minime quantità di siero.

Tecnica dell'enzimoreazione. — Per eseguire la ricerca occorre l'antigene tubercolare o tifico.

Noi descriveremo la tecnica che riguarda la tubercolosi ed il tifo, essendo identica la ricerca per le due malattie: in essa necessita soltanto variare l'antigene. Per la infezione sifilitica la tecnica è invece diversa.

S'inizia la ricerca con le prove preliminari. Si dispongono su di un supporto tre tubi da saggio. Nel terzo si versano gr. 1,60 di antigene tubercolare, il quale, essendo mantenuto allo stato acido per garantire la sua conservazione, si deve alcalinizzare con soluzione sodica.

Nel primo tubo si mettono 2/10 di cmc. del siero in esame e 8/10 di cmc. di antigene tubercolare alcalinizzato, prelevato dal terzo tubo.

Nel secondo tubo 2/10 di cmc. di siero in esame.

Si aggiunge acqua distillata nei tre tubi fino a raggiungere i 4 cmc. e cioè 3 cmc. nel primo, 3,8 nel secondo e 3,2 nel terzo.

Si lasciano i tubi in termostato per 24 ore.

Prove definitive. — Si versa 1 cmc. del contenuto di ciascun tubo in altri tubi ben detersi. Si aggiungono 9 cmc. di H^2O distillata e 2/10 di cmc. di soluzione di ninidrin in ogni tubo.

Si porta ciascun tubo all'ebollizione e si mantiene questa per 1 minuto.

La reazione è positiva quando il liquido contenuto nella prima provetta assume un colorito violetto, più intenso di quello del liquido contenuto nella seconda, destinato al controllo del siero. Il liquido contenuto nella terza provetta per il controllo dell'antigene deve restare incolore.

La reazione è stabile, anzi in un primo periodo il colorito va aumentando d'intensità. È per tale ragione che bisogna attendere prima di procedere alla determinazione dell'intensità di colorazione. Se si vuole procedere con esattezza alla misurazione dell'intensità della reazione, si usa il colorimetro di Kruss, ovvero di quello di Douboscq, modificato da Baudouin e Bénard.

Tecnica della sinforeazione. — Per questa prova occorrono i vari disintegrati di organi, corrispondenti a quelli ai quali è diretta la ricerca.

È necessario usare provette di 5 millimetri di diametro, sterili, e pipette a punta molto sottile, sterili, onde evitare l'inquinamento dei disintegrati, e munite di cappuccio di gomma. Si dispongono sul supporto tanti tubi quanti sono gli organi nei quali si sospetta o si ricerca la sinforeazione. In ogni tubetto si lasciano cadere cinque gocce di siero, appena separato dal coagulo, non inattivato, e quindi cinque gocce del disintegrato, facendole scorrere lungo le pareti per modo che non avvenga la mescolanza dei liquidi. Si mettono i tubi in termostato, e la lettura si fa dopo 10 minuti, dopo 1 ora e dopo 4 ore.

Si hanno disintegrati di polmone, fegato, rene, glandole surrenali, tiroide, ovaia, testicolo, cute, bacillo della tubercolosi, ecc.

I risultati della sinforeazione sono di grande importanza poichè stanno a dimostrarci la lesione di un dato organo: necessita però acquistare una certa esperienza onde evitare false interpretazioni.

Per quanto riguarda le nostre ricerche abbiamo anzitutto proceduto ad esami sopra un certo numero di sieri normali per accertare se l'enzimoreazione per la tubercolosi potesse verificarsi in soggetti sani. Il risultato delle prove è stato sempre negativo. Quindi abbiamo eseguito le indagini sopra soggetti nei quali la diagnosi era dubbia e si affacciava l'ipotesi di una forma tubercolare, e sopra infermi, la diagnosi dei quali era certa per la tubercolosi.

Gl'infermi sono stati da noi studiati e seguiti alcuni nei reparti dell'Istituto di Patologia Speciale Medica, altri in alcuni padiglioni ospitalieri del Policlinico ed altri infine ambulatoriamente.

Il numero dei casi da noi presi in esame ascende a circa un centinaio. Riportiamo qualche riassunto di storia clinica.

CASO I. — F. Maria, di anni 15. Dall'anamnesi: un fratello morto di bronchite ed altri tre in tenera età. L'inferma un mese fa ammalò di pleurite sinistra. Dopo tale malattia esaurimento generale, frequenti cefalee,

inappetenza, sudori notturni, lievi elevazioni serotine; non tosse, non espettorato.

Esame obiettivo. — Stato generale discreto. Sanguificazione scarsa. Ipofonesi in tutto l'emitorace sin., più marcata alla base. All'ascoltazione respiro affievolito in tutto l'ambito. A sinistra sfregamento a carattere musicale nella fossetta sopraclavicolare e nella regione sottoclavicolare, fino all'ascellare anteriore.

Diagnosi radiologica. — Esiti di pleurite sinistra con opacità variegata alla base, da probabili coltroni pleurici. Apice di diminuita trasparenza.

L'enzimoreazione è positiva per la tubercolosi, ma debolmente. Tale esame permette di fare la diagnosi di pleurite tubercolare sinistra. I poteri di reattività organica in base all'analisi risultano scarsi.

Caso II. — L. Annita, di anni 16. Dall'anamnesi: un fratello morto di meningite a tre anni. Va soggetta a facili elevazioni febbrili in seguito a strapazzi. Nel giugno 1923 malessere, cefalea, pallore, febbre serotina, non sudori, nè tosse. Stimolo frequente alla minzione, che è dolorosa e talora a goccia.

Ebbe a notare urine ematiche, dolore anche fuori della minzione. Col riposo ed uso di urotropina non migliorò.

Stato attuale: dolore alla regione lombare destra gravativo, talora a tipo colico. Nell'urina si nota presenza di sangue. Riporto una delle analisi di urina eseguite: urina leggermente torbida; p. spec. 1017, r. acida, alb. presente, emazie numerose; scarsi cilindri jalini e granulosi.

Esame batteriologico per il bacillo di Koch negativo. Cutireazione debolmente positiva.

Enzimoreazione fortemente positiva per la tubercolosi.

Diagnosi: tubercolosi renale destra.

Caso III. — G. Angela, di anni 25. Dall'anamnesi: una sorella affetta da pleurite due anni fa, un fratello malato di artrosinovite. L'i. ha avuto un aborto e due anni fa meningite.

L'i. 21 giorni fa ammalò con febbre a 39.5. La curva termica ha in seguito dimostrato elevazioni alla sera, apiressia al mattino.

L'i. ha avuto sudori notturni, dolore intercostale a S.: ha notato dimagramento.

E. O. Con la palpazione si localizza il dolore alla base dell'emitorace sinistro. Alla percussione ottusità completa alla base dello stesso. La puntura esplorativa dà essudato siero fibrinoso.

R. Rivalta + ; all'esame citodiagnostico dell'essudato si constata linfocitosi notevole.

Enzimoreazione per la tbc. sensibile.

Diagnosi: pleurite tubercolare sinistra.

Caso IV. — C. Maria di anni 12. Anamnesi negativa; ammalata da un anno. Inizio con dolore alla spalla destra, lievi febbri vespertine, tosse frequente con espettorato. Lievemente dimagrata negli ultimi mesi.

E. O. Presenza di linfoglandole latero-cervicali. Mobilità toracica minore a destra. Fremito vocale tattile rinforzato in tutto l'ambito polmonare destro. Apici di uguale altezza. Margini polmonari pochissimo espansibili. Ipofonesi lieve nella regione superiore sinistra, più marcata alla base. Respiro bronchiale lieve con rantoli a piccole e medie bolle alla base. Nella regione interscapolare ai rantoli sono frammischiati sfregamenti pleurici.

Esame dell'espettorato: negativo per il b. di Koch.

Esame radioscopico. In corrispondenza della metà superiore del lobo medio si osserva una opacità intensa a margini poco netti abbastanza uniforme.

Andamento clinico: apiressia.

Enzimoreazione per la tbc. intensa. Sinforeazione + per il disintegrato del polmone.

Diagnosi: infiltrazione tubercolare bronco-pneumonica del lobo medio sinistro.

CASO V. — F. Gaetana, di anni 20, nubile; anamnesi negativa. Da circa un anno va soggetta ad accessi febbrili di notevole entità. A volte avvertiva dolori vaghi diffusi al torace. Da quelche mese soffre anche di dolori vivi all'epigastrio, specie post-prandiali. Ha, a volte, vomito alimentare e biliare. Dal 1° ottobre febbre continua remittente. Non tosse. Da circa un mese addome leggermente dolente alla pressione, aumento di volume. Alla percussione modica ipofonesi nelle zone declivi. Ipofonesi spostabile con i movimenti. Accentuata l'onda di rimbalzo.

Cutireazione +.

Enzimoreazione per la tbc. + (debole).

Diagnosi: peritonite tubercolare.

CASO VI. — C. Paolina, di anni 19. Dall'anamnesi: un fratello morto per pleurite. Nel dicembre 1923 tosse secca e lieve elevazione serotina. Il 23 febbraio, cefalea intensa al vertice, astenia accentuata. Due giorni dopo vomito, febbre continua anche oltre 39°, fotofobia. Il 4 marzo rigidità cervicale, stipsi, ipersensibilità al freddo. Polso 60, temp. 38, respiro 24. Dolenti i punti di emergenza dei nervi cranici. Koernig +, Brudrinscky +. Liquor: Nonne +, Boveri +, Albumina 1 per mille.

Reticolo Mya presente. Linfociti numerosi.

Esame del sangue: leucociti 8600; globuli rossi 3,700,000; Hb. 60; Vg. 0.80 = Formula leucocitaria: P. neutrofili 45; Eosinofili 3; Basofili 1; Forme di passaggio 6; Mononucleati 19; Linfociti 26.

Esame urine: Alb. discreta quantità. E. m.: qualche cilindro jalino. Leucociti scarsi.

Enzimoreazione per la tbc. sensibile.

Diagnosi: Meningite tubercolare.

CASO VII. — T. Gina, di anni 16: anamnesi negativa dal novembre 1923 febbre serotina; sudori profusi; espettorato con strie sanguigne. E. O. ipofonesi apice sinistro: espirazione ed inspirazione prolungata. Rantoli a piccole bolle. Da parecchi giorni apirettica.

Enzimoreazione per la tbc. debole.

Sinforeazione + per il disintegrato del polmone.

Diagnosi: tubercolosi polmonare.

Riportiamo qualche caso clinico dimostrativo di infezione tifosa, fra quelli osservati e studiati.

CASO I. — D. L. Egidio, di anni 16. Un fratello è morto per tifo 8 anni fa. L'i. è febbricitante da circa due settimane. La febbre si iniziò con brividi. Dopo il secondo giorno di degenza al Policlinico si manifesta delirio. Dall'esame delle urine, presenza di albumina. Eseguita la puntura lombare si estraggono 10 cc. di liquido limpido a pressione media. Nonne negativa.

L'emocultura dà risultato negativo. All'esame del torace rantoli diffusi specialmente alle basi. Lieve ottusità nella regione scapolare sinistra. Esame dello sputo negativo per il bacillo di Koch.

Leucociti 13,000.

In 14ª giornata è apprezzabile il tumore di milza. Si esegue la Widal che dà risultato negativo. Praticata l'enzimoreazione per la tubercolosi e per il tifo, quest'ultima dà risultato positivo. Soltanto in 18ª giornata la Widal divenne positiva.

È da notare l'importanza dell'enzimoreazione in questo caso: essa oltre ad escludere la possibilità di una forma meningitica tubercolare, ha permesso di fare la diagnosi di tifo, quando l'emocultura e poi la Widal erano negative.
Diagnosi. Tifo addominale.

Caso II. — G. Cristina, di anni 23. Nulla dal lato anamnestico. Viene ricoverata nell'Istituto di Patologia Medica dopo un mese di malattia per l'accertamento della diagnosi.
L. i. accusa cefalea; la febbre è a tipo continuo remittente.
E. O. All'ascoltazione del torace si percepiscono sibili e ronchi. Il bordo inferiore della milza si palpa a circa 1 cm. al di sotto dell'arcata costale ed il limite superiore dell'ottusità splenica sull'ascellare media si trova sulla VIII costola. Esiste meteorismo intestinale. Polso frequente con accenno al dicrotismo.
All'esame delle orine tracce sensibili di albumina. Presenza di numerose emazie nel sedimento.
Esame del sangue: leucociti 4400; Hb. 60; Gbr. 3,850,000. Polinucleati neutrofili 71; forme di passaggio 4; mononucleati 4; linfociti 21.
Enzimoreazione + per il tifo; Widal +.
Diagnosi: tifo addominale.

Caso III. — B. Rachele, di anni 17. Dall'anamnesi: tosse convulsa a 5 anni; pneumonite ad 8. La malattia si è iniziata con febbre, preceduta da brivido, cefalea, dolori addominali, senso di debilitamento generale. La febbre in seguito ha oscillato sui 38°.
Esame del sangue: leucociti 6200; neutrofili 63; basofili 1; eosinofili 1; mononucleati 20; linfociti 15.
Enzimoreazione + per il tifo; Widal +.
Diagnosi: tifo addominale.

CONCLUSIONI.

1) In tutti i casi esaminati e clinicamente accertati di tubercolosi o di tifo l'enzimoreazione ha sempre risposto in modo perfetto, dimostrandosi mezzo utilissimo di accertamento diagnostico.

2) La sinforeazione ha anch'essa risposto nella tubercolosi per l'accertamento dell'organo affetto.

3) Nel tifo l'enzimoreazione si è dimostrata mezzo di esame siero-diagnostico preferibile alla Widal per la precocità della sua reazione. Essa si deve certamente preferire nell'uso pratico in quanto l'antigene tifico si conserva a lungo inalterato.

4) L'enzimoreazione è un mezzo di esame sierodiagnostico che potrà essere applicato a tutte le malattie infettive, per le quali sia stato possibile ottenere l'antigene.

La sinforeazione potrà trovare applicazione in molte malattie, anche a carattere non infettivo, per la definizione dell'organo leso.

*
* *

Porgiamo i più vivi ringraziamenti all'Eminente Maestro prof. Zeri per la sapiente guida nelle nostre ricerche sierologiche, semejologiche e cliniche, e per aver messo a disposizione i mezzi occorrenti al nostro studio con alto sentimento di liberalità.

15 luglio 1924.

IV.

Clinica per le malattie professionali della R. Università di Napoli
diretta dal prof. L. Ferrannini

La reazione di Weil - Kafka
nei traumatizzati del cranio e della colonna vertebrale

per il dott. Scipione Caccuri, assistente.

Nei traumatizzati del cranio e della colonna vertebrale, nei quali il trauma non ha prodotto alcuna lesione organica, ma soltanto qualche lieve fenomeno da riferirsi a commozione cerebrale di grado abbastanza modico, residuano spesso dei disturbi, come vertigini, cefalea, facile stanchezza, depressione generale, ecc., che si considerano di natura puramente funzionale. E abitualmente, per darne una spiegazione, si parla di nevrosi e specialmente di isterismo: ma in questi individui manca qualsiasi sintoma che possa veramente riferirsi a questi processi morbosi.

Molti esami sono stati proposti per rendere obbiettivi questi fenomeni. E così si consiglia di ricercare sistematicamente il comportamento del capo visivo che si presenta meno ampio nella zona superiore, la midrasi latente, che si mette in evidenza soltanto con l'instillazione in ambedue gli occhi, di una soluzione di cocaina al 4 %, e l'anisocoria pupillare lieve: fatti che persistono parecchio tempo dopo il trauma, anche dopo degli anni e sarebbero dovuti sia alle turbe circolatorie cerebrali, sia alla commozione cerebrale in sè stessa.

Ma spesso queste prove e molte altre ancora riescono completamente negative, e pur tuttavia i pazienti continuano ad accusare cefalea, astenìa, disturbi visivi ed uditivi, ecc., senza però che si possa in alcun modo rintracciare in qualche organo od apparato il substratum di tutti questi fenomeni, essendo l'esame obiettivo completamente negativo.

Il medico però spesso si trova a dovere decidere, sia sull'esistenza di questi disturbi, sia, provato ciò, sul nesso che possa eventualmente esservi fra essi ed il trauma subìto parecchio tempo prima.

In questa categoria di traumatizzati, date le strette relazioni che passano fra sostanza cerebrale e liquido cerebro-spinale, ho praticato delle ricerche sul liquor, sia sulla presenza o meno in esso delle emolisine antimontone, dovute ad abnorme permeabilità meningea (reazione di Weil-Kafka), sia sulle possibili alterazioni di natura chimica e citologica.

Già molti studiosi si sono occupati delle alterazioni del liquor, nei traumi del cranio e della colonna vertebrale. E così Lecène, Mestrezat e Bouttier, esaminando numerosi liquidi c. r. di traumatizzati del cranio, hanno potuto constatare, dal lato prognostico, che se l'albumina è normale, l'evoluzione è favorevole, mentre, se c'è iperalbuminosi, bisognerà pensare a lesioni diffuse, associate ad una commozione cerebrale piuttosto grave, ciò che naturalmente rende la prognosi cattiva.

Inoltre Mestrezat, Weissembach e Bouttier hanno notato nelle meningiti

post-traumatiche, la persistenza del potere riduttore del l. c. r. malgrado l'esistenza di un processo infettivo, dimostrato dalle culture e dalle altre ricerche.

Ed il Richard ha constatato che, eseguendo la puntura lombare subito dopo il trauma, si possono avere dati importanti, sia per la diagnosi che per la prognosi e la relativa terapia. Quando vi sono lievi sintomi encefalici, la puntura lombare ne accerterebbe la lesione, della cui gravità si potrà giudicare dalla presenza o dalla mancanza di elementi anormali. In alcuni casi di semplici ferite del cuoio capelluto, con fatti di commozione cerebrale, è stata riscontrata una dissociazione albumino-citologica, con aumento di pressione, iperalbuminosi, ipolinfocitosi e iperglicosi. In qualche caso piuttosto raro, di gravi lesioni cerebrali, si è notata l'assenza di qualsiasi alterazione del l. c. r., e ciò sarebbe dovuto, secondo l'autore, al fatto che il focolaio encefalico sarebbe stato subito limitato da aderenze meningee. Ed il Richard raccomanda di praticare l'esame del l. c. r., nei traumatizzati, quando l'esame clinico lascia dei dubbi, sia per precisare la diagnosi, sia, specialmente nei casi di perizie medico-legali, per avere elementi preziosi di giudizio per l'accertamento e la valutazione del danno prodotto dal trauma.

Secondo Pidoux, inoltre, in seguito a traumatismi cranici, può aumentare la tensione cerebro-spinale; e vi sono dei casi in cui l'ipertensione si produce subito dopo il trauma, e allora tutti i vari sintomi, sopratutto funzionali (vertigini, cefalea, vomito, ecc.), scompaiono in seguito alla puntura lombare, mentre in altri casi, più frequenti, l'ipertensione è tardiva. Secondo l'autore, bisogna cercare la genesi di ciò in un processo di iperattività degli organi produttori del liquor.

Recentemente Pancotto e Cattoli, hanno eseguito sul l. c. r. di vari individui, poco tempo dopo il trauma, la reazione di Weil-Kafka, riscontrandola positiva nella seconda fase, in otto casi.

*
* *

La reazione di Weil-Kafka è fondata sulla presenza nel liquor, del complemento e delle emolisine antimontone, esistenti ordinariamente nel siero di sangue umano, e mancanti normalmente nel l. c. r.

Praticando detta ricerca, in individui affetti da paralisi progressiva, Weil e Kafka riscontrarono presenza di emolisine, mentre nella meningite acuta, di emolisine e complemento. Molti altri autori hanno praticata la stessa reazione in varie affezioni del sistema nervoso. E così, secondo Plaut, si avrebbe presenza di emolisina nel l. c. r., in caso di paralisi progressiva nell'87 % e lo stesso fatto ha confermato Wieckowski. Secondo Zaloziecki, l'emolisine sarebbero presenti soltanto quando c'è iperalbuminosi (paralisi progressiva, meningite), mentre assenti nelle altre malattie (tabe, tumori).

Il Felix ha riscontrato nel tifo esantematico, nel 100 %, presenza nel liquor di emolisine, del 53 % anche di complemento. Boas ha riscontrata positiva la reazione nella tabe, nella paralisi progressiva, nella sifilide secondaria, nelle meningiti acute.

Il Pötzel ha notato che detta reazione scompare nei casi di paralisi progressiva, trattati secondo il metodo di Wagner-Jauregg, mediante l'inocula-

zione della malaria; identico risultato hanno avuto anche in alcuni paralitici Hermann e Münzer.

La presenza di dette sostanze nel l. c. r., fu interpretata dai vari autori come un caso particolare di permeabilità meningea. Normalmente, infatti, mentre tutte le sostanze del liquor passano nel sangue, soltanto alcune dal sangue passano nel liquor. Molti si sono occupati di questo fenomeno: e così fra le varie ricerche fatte, è stato notato che il cloruro di litio, normalmente non passa nel l. c. r. (Achard e Loeper), il joduro di sodio passa nella meningite tubercolare (Widal, Sicard e Monod), il bleu di metilene nell'uremia (Castaigne), ecc. Stern iniettò in alcuni animali per via endovenosa, sottocutanea e peritoneale, varie sostanze, facendone poi la ricerca nel liquor ed ha constatato che la stricnina, il bromuro di sodio e la morfina passano nel l. c. r., mentre l'adrenalina e i pigmenti biliari no. Invece, iniettando direttamente nel liquor, dopo un tempo più o meno vario, le diverse sostanze si riscontravano nel sangue e nelle urine. Ciò che conferma l'esistenza della cosidetta « barriera emato-encefalica » fra la circolazione sanguigna ed il liquido cefalo-rachidiano.

E come per le sostanze chimiche, così anche per i diversi principii biologici (agglutinine, emolisine, complemento) si può avere alterata la permeabilità meningea.

Infatti normalmente il liquido c. r., non contiene complemento; anzi, per meglio dire, perchè secondo Ferrata, bisogna distinguere il complemento in due parti, di cui una legata alla globulina del siero (Mittelstuck) e l'altra all'albumina (Endstuck), secondo Muttermilch, Hert, ed altri, nel l. c. r. si trovano tracce minime della frazione albuminica e quantità evidente di quella globulinica, la quale però non è capace da sola di conferire ad esso attività complementari. E ciò è stato recentemente confermato dal Bianchieri, nelle sue ricerche sul complemento emolitico nel l. c. r.

Il Ciuca ha pure constatata l'assenza di complemento nel l. c. r. normale e così pure di emolisine e di agglutinine, quando la loro presenza era stata constatata nel siero di sangue, in varie malattie, come tifo, eresipela, tubercolosi polmonare ecc.

Ed il Boas ha anche dimostrato, eseguendo la reazione di Weil-Kafka in varie neuropatie, che nei molti controlli istituiti con l. c. r. normale, non esistevano nè emolisine, nè complemento.

Ogni qualvolta quindi si riscontrano nel liquor le emolisine antimontone e il complemento, bisogna ammettere che le meningi abbiano una abnorme permeabilità verso queste sostanze, dimodochè esse possono facilmente ed in varia misura passarvi dal sangue, dove sono contenute normalmente.

*
* *

Tecnica. — La reazione di Weil-Kafka è stata praticata secondo la tecnica originale che riassumo.

La reazione si distingue in due fasi: mediante la prima si ricercano contemporaneamente le emolisine ed il complemento. Mediante la seconda soltanto le emolisine.

Si mettono in una provetta 5 cmc. di liquido c. r., e cmc. 0,50 di una so-

spensione di corpuscoli rossi di montone, al 5 % ; in un'altra, che serve da controllo, 5 cmc. di soluzione fisiologica, con la stessa quantità di corpuscoli di montone. Dopo una permanenza in termostato a 37° per un'ora, si ha nella prima provetta, l'emolisi, se la reazione è positiva, altrimenti si ha inibizione, ciò che si deve sempre avere nella provetta-controllo.

Per la ricerca delle emolisine, in caso di assenza di complemento a 10 cmc. di l. c. r. si unisce un cmc. di sospensione di corpuscoli rossi di montone al 5 %. Dopo permanenza in termostato a 37° per due ore, si centrifuga per 20', e decantato il liquido, si riporta il precipitato ad un cmc., aggiungendovi della soluzione fisiologica. Indi in due provette si versa la metà della miscela (0,50 cmc.), ed in una vi si aggiunge una quantità di siero fresco di cavia che sia capace di emolizzare in due ore in termostato a 37° cmc. 0,50 di corpuscoli rossi di montone al 5 % e nell'altra, metà della dose. È necessario perciò titolare ogni volta il potere complementare del siero di cavia.

Se l'emolisi avviene in 20-30 minuti in ambedue le provette, allora la reazione sarà fortemente positiva (+ + +), se invece si ha in due ore, iniziandosi dopo 30', il grado di positività sarà minore (+ +), ed ancora minore sarà (+), quando dopo due ore nella prima provetta si ha emolisi completa che si è iniziata però dopo 45-60 minuti, e nella seconda se ne ha soltanto un accenno. Mancando l'emolisi in entrambe le provette, il risultato sarà negativo (—).

Nel siero di sangue degli individui in cui si pratica la reazione di Weil-Kafka bisogna ricercare sistematicamente se sono presenti l'emolisine antimontone, perchè, quantunque di rado, tuttavia vi sono degli individui che ne sono privi. Ciò è stato fatto mettendo in contatto di una stessa quantità di emazie di montone, al 5 %, dosi crescenti di siero di sangue fresco. Detta reazione, in tutti i casi da me studiati, è stata sempre positiva.

Bisogna inoltre che il liquido c. r. non contenga in nessun modo sangue: la sua presenza toglie, come si potrà bene immaginare, qualsiasi valore ai risultati ottenuti. Sono perciò da scartarsi i liquor ematici. Quantunque quelli da me studiati fossero completamente limpidi e non presentassero la benchè lieve xantocromia, pur tuttavia è stata sistematicamente eseguita la reazione Weber, sempre negativa, come pure è stata negativa la ricerca delle emazie nel sedimento, dopo centrifugazione.

Ricerca utile a farsi contemporaneamente alla reazione di Weil-Kafka, è la reazione di Wassermann, sia sul siero di sangue, che sul liquor, dato che secondo la maggior parte degli autori è nelle affezioni sifilitiche del sistema nervoso, che in ispecial modo le meningi diventano permeabili alle emolisine ed al complemento.

Sono state pure praticate sul liquor le reazioni di Boveri, di Pandy e di Nonne-Appelt (prima fase), per constatare se c'era aumento di albumina o presenza di globulina. Inoltre sul centrifugato si eseguiva l'esame citoscopico.

*
* *

Le mie ricerche sono state eseguite sul liquor di individui, che avevano sofferto, da parecchio tempo, traumi al capo o alla colonna vertebrale.

I casi sono stati cinque, e ne riferisco brevemente la storia.

Caso I. — P. Antonio, di anni 38, da Pozzuoli, tagliamonte.
Il 28 dicembre 1923, mentre lavorava nella galleria della direttissima, fu urtato da un grande masso di tufo in corrispondenza della spalla sinistra. Caduto a terra, ha battuto col capo sul suolo ed ha perduto la coscienza, che ha riacquistata poi qualche ora dopo. Ricoverato ai Pellegrini, fu constatata frattura della clavicola destra. Tolto l'apparecchio dopo 35 giorni, il paziente ha notato l'impossibilità di sollevare il braccio sinistro. E per questo, oltre che per lieve cefalea, è stato inviato dalla Cassa Nazionale Infortuni, alla Clinica, per le indagini del caso.

Praticata la reazione di Weil-Kafka, il 10 marzo 1924 (circa due mesi e mezzo dopo il trauma) si è avuto risultato positivo (+) per la seconda fase, negativo per la prima, mentre la Nonne-Appelt (prima fase), la Boveri, la Pandy, sono state negative. Normali gli elementi cellulari del sedimento. Negativa la Wassermann sia sul siero che sul liquor.

Caso II. — A. Antonio, di anni 27, da Napoli, tramviere.
Mentre lavorava il 22 aprile 1924 fu investito da un'automobile. Caduto a terra ha battuto con l'occipite sul selciato, mentre una ruota ha strisciato in vicinanza della coscia sinistra, provocando delle lievi escorazioni. Perduta la coscienza la riacquistò dopo 8-9 ore all'Ospedale dei Pellegrini, dove si constatò commozione cerebrale ed escoriazioni alla coscia sinistra. Dopo 23 giorni ha ripreso il lavoro, ma ha avvertito forte dolore alla testa persistente per tutta la giornata.

Inviato in clinica, gli è stata praticata, il 12 giugno (un mese e mezzo circa dopo il trauma), la Weil-Kafka che ha dato risultato positivo (+) nella seconda fase soltanto. Assenza di globulina, albumina in quantità normale. Reperto cistoscopico normale. Negativa la Wassermann.

Caso III. — L. Nicola, di anni 41, da Laurito, manovale.
Fu colpito il 1° marzo 1924 da un pezzo di legno alla regione temporo-orbitaria sin., mentre lavorava. Fu constatata ferita lacero-contusa del sopracciglio sinistro, con emorragia del naso e dell'orecchio sinistro e lieve commozione cerebrale.

Ricoverato in clinica, il paziente accusava stordimento generale, cefalea continua, anche di notte, ronzìo all'orecchio sinistro. L'esame acustico e vestibolare ha dato risultato negativo. Eseguita la Weil-Kafka l'11 maggio (dopo oltre due mesi dal trauma) si è avuto risultato positivo (+) nella seconda fase soltanto. Negative tutte le altre ricerche. Degno di nota soltanto un aumento della pressione del liquor.

Caso IV. — N. Giovanni, di anni 50, da Casal di Principe, cantoniere.
È caduto il 22 gennaio mentre lavorava, battendo col dorso sulle pietre che erano in un fosso, senza però riportare alcuna lesione. Al sollevarsi non ha potuto riprendere la posizione retta, ed è stato costretto a restare curvo, posizione che conserva anche ora, mentre a letto può restare disteso (camptocormia). Sin dai primi giorni dopo il trauma è andato soggetto a tremore diffuso, di varia intensità. Praticata la Weil-Kafka, l'11 maggio (4 mesi dopo il trauma), si è avuto risultato eguale a quello degli altri casi.

Caso V. — V. Luigi, di anni 32, da Minervino Murge, contadino.
È caduto, il 13 dicembre 1923, da un albero sbattendo con la nuca sul terreno sottostante non dissodato. Subito dopo il trauma ci è stata assoluta impossibilità di compiere qualsiasi movimento e di poter parlare, senza però perdita di feci e di urine, e pur conservando la coscienza di quanto avveniva intorno a lui. Dopo tre giorni il paziente ha cominciato a muovere l'arto inferiore sinistro e dopo un mese anche l'arto superiore sinistro. Nei mesi successivi gradatamente ha ripreso la motilità degli altri due arti.

Ricoverato in Clinica, il 30 aprile 1924, si è notata deficienza della motilità dell'arto superiore destro, in cui i riflessi tendinei erano vivaci; dall'esame elettrico è risultato aumento dell'eccitabilità faradica e galvanica.

Praticata la Weil-Kafka, l'11 maggio (5 mesi dopo il trauma), si è avuto risultato positivo (+) nella seconda fase soltanto. Negative le altre ricerche. Soltanto la reazione di Boveri è stata lievemente positiva.

Riassumendo in un quadro sintetico i risultati delle varie reazioni praticate sul liquor dei cinque casi studiati, si ha:

N. d'ordine	Pressione	R. di Boveri	R. di Pandy	R. di Nonne Appelt I. fase.	R. di Weil-Kafka		R. di Wasserm.		Reperto citoscopico
					I. fase	II. fase	Liquor	Siero	
I.	normale	—	—	—	—	+	—	—	normale
II.	normale		—	—	—	+	—	—	normale
III.	aumentata	—	—	—	—	+	—	—	normale
IV.	normale	—	—	—	—	+	—	—	normale
V.	normale	+	—	—	—	+	—	—	normale

In tutti i liquidi c. r. esaminati è stato quindi constantemente riscontrato assente il complemento, mentre sempre presenti le emolisine antimontone, in poca quantità però, perchè l'emolisi si iniziava nella prima provetta dopo 40-60 minuti di permanenza in termostato a 37°, e si completava in due ore, mentre nella seconda anche due ore dopo si notava un semplice accenno.

Negative sono state le reazioni di Pandy e di Nonne-Appelt (prima fase) e positiva soltanto una volta ma in grado molto lieve, quella di Boveri: assenza quindi di globulina e nessuno aumento di albumina, e perciò da escludersi possibili processi flogistici. Ne c'è stata linfocitosi o polinucleosi, ma sempre elementi normali per numero e per qualità.

Nè è stata mai positiva la Wassermann nel liquor e nel siero, in modo da potere anche escludere possibili affezioni luetiche del sistema nervoso, in cui facilmente si riscontra un'abnorme permeabilità delle meningi verso le emolisine.

Questi dati concordano pienamente con i risultati ottenuti da Pancotto e Cattoli; però come già ho fatto notare, mentre questi hanno seguita la reazione sul l. c. r. per lo più subito dopo il trauma (5-6 giorni) le mie ricerche sono state fatte dopo un tempo molto più lungo, da un minimo di un mese e mezzo — secondo caso — ad un massimo di più di 5 mesi — quinto caso —. Ed inoltre, mentre nelle loro ricerche la positività ha svelato una quantità piuttosto grande di emolisine, essendosi avuta la emolisi dopo 20-30', in ambedue le provette (+ + +), o in qualche caso dopo due ore (+ +), le reazioni da me eseguite ne hanno messo in evidenza una quantità minore.

Malgrado che ricerche di molti altri autori, come sopra abbiamo riferito, concordino nell'ammettere che nel liquor normale c'è assenza di emolisine antimontene, tuttavia ho voluto istituire dei controlli, praticando con la stessa tecnica la reazione di Weil-Kafka su dei liquor normali, appartenenti ad individui che, dovendosi operare, venivano sottoposti alla puntura lombare per l'anestesia endorachidea. Tali l. c. r., che mi sono stati cortesemente forniti dal dott. Rinonapoli della Casa di Chirurgia dei dott. Grimaldi e Piccoli, e dal dott. Zagarese dell'Ospedale Militare di Marina, sono stati anche cinque, appartenenti a soggetti di cui due furono operati per ernia, uno per emorroidi, uno per fistola anale, e uno per isterectomia. In tutti questi liquor la reazione di Weil-Kafka è stata sempre negativa sia nella prima che nella seconda fase.

*
* *

Al trauma, sia pur lieve, è da attribuirsi l'abnorme permeabilità meningea constatata: ma come ciò può essere determinato?

Non è possibile ammettere la presenza di versamento ematico, poichè la reazione si è avuta positiva in individui che non avevano riportata alcuna ferita o frattura, oltre alla negatività della ricerca del sangue stesso. Piuttosto la nostra attenzione deve essere rivolta alla commozione cerebrale post-traumatica, che è stata presente in tutti i casi studiati, sia pure d'intensità abbastanza varia.

Gli autori hanno in modo diverso interpretato la patogenesi della commozione cerebrale. Si è creduto prima che fosse dovuto all'urto che dalla teca ossea si propaga alla massa encefalica sottostante, la quale sarebbe quindi proiettata contro la parete, opposta a quella su cui ha agito il trauma. Il Duret però da molto tempo ha richiamata l'attenzione sull'importanza dello chok cefalo-rachidiano per cui i vari fenomeni sarebbero dovuti alla brusca propulsione del liquor che trasmetterebbe l'azione traumatica alle varie regioni encefaliche e quindi anche ai centri nervosi, capace di provocare tutti i vari fenomeni della commozione. Con il perfezionarsi della tecnica istologica, riscontrate delle lesioni a carico degli elementi nervosi, si è pensato anche che esse fossero la causa dei fenomeni. Però specie in quelle forme lievi di durata piuttosto breve (1-6 ore) in cui tutte le funzioni tornano abbastanza presto alla norma, senza che si possa quindi ammettere presenza di lesioni anatomiche, è piuttosto allo chok cefalo-rachidiano, secondo Duret, che bisogna pensare, per cui si ha il momentaneo arresto o il semplice indebolirsi delle funzioni cerebro-bulbo midollari. Secondo la gravità del trauma, secondo che esso è accompagnato a frattura o no della volta cranica, i disturbi variano di intensità e possono esser anche seguiti da morte.

E secondo Pidoux, ammettendo questo meccanismo di azione, il trauma provocherebbe anche dei disturbi di circolazione cerebro-meningea, per cui si avrebbe una congestione della sostanza encefalica e lo aumento della pressione endocranica, con stasi venosa e maggiore afflusso di sangue agli organi secretori del liquor. Inoltre i plessi coroidei risentirebbero anche l'azione delle varie sostanze tossiche prodotte dalla disintegrazione nervosa al livello dei focolai in cui si avrebbero delle contusioni anche svelabili soltanto all'esame microscopico e che darebbero luogo alla sintomatologia della commozione.

Ciò posto, si può ammettere che durante la commozione cerebrale si alterino i rapporti fra circolazione sanguigna e liquido c. r., e nei casi più lievi, in cui non si ha alcun versamento ematico nel liquor nè focolai di distruzione, sia pure microscopici, della sostanza nervosa, la cosidetta « barriera emato-encefalica » facilmente viene ad essere superata soltanto dalle emolisine antimontone.

Inoltre il diverso grado di positività dei risultati ottenuti da Pancotto, e Cattoli e da me, depone o per una permeabilità meningea che, pure attenuandosi, sarebbe sempre presente, e quindi per un continuo passaggio di emolisina dal sangue nel liquor, o per un mancato assorbimento di quelle passate nel liquor subito dopo il trauma. In verità non vi sono elementi decisivi

per sostenere l'una o l'altra delle due ipotesi, ma poichè, come abbiamo già fatto notare, tutte le sostanze contenute nel l. c. r., passano con molta facilità nel sangue per essere eliminate, è più giusto ammettere che la permabilità meningea, provocata dal trauma, persista anche dopo vari mesi, però, mentre subito dopo le emolisine passano in grande quantità, col trascorrere del tempo la permeabilità meningea diminuisce e quindi l'emolisine si versano nel l. c. r. in quantità minore.

Grande potrà essere l'importanza delle reazioni di Weil-Kafka, dal punto di vista diagnostico, oltrechè biologico, perchè dal vario grado di positività della reazione si potrà, sia dedurre il diverso grado di permeabilità meningea, sia avere degli elementi per giudicare dei vari disturbi accusati dai pazienti, anche parecchio tempo dopo il trauma, quando tutti gli altri dati sono negativi.

CONCLUSIONI.

Dalle indagini praticate sui l. c. r. di individui traumatizzati possiamo concludere:

1) nel l. c. r. dei traumatizzati del cranio e della colonna vertebrale, anche dopo molto tempo dal trauma (fino a 5 mesi nelle mie ricerche), si può riscontrare positiva la reazione di Weil-Kafka, nella seconda fase;

2) ciò depone per un'abnorme permabilità delle meningi verso le emolisine antimontone, la quale, prodottasi dopo il trauma, persisterebbe per molto tempo ancora, ma in grado minore;

3) le reazioni di Boveri, di Pandy, di Nonne-Appelt (1ª fase) sono state negative e così pure non si è notata alcuna modificazione qualitativa e quantitativa a carico degli elementi cellulari;

4) la positività della reazione potrà avere grande valore diagnostico, quando, essendo negativi tutti gli altri dati, sia necessario pervenire ad un giudizio etiologico sui disturbi accusati dai traumatizzati.

Novembre, 1924.

BIBLIOGRAFIA.

Boas. Nord. med. Arch., 1915.
Boveri. Giornale di medicina ferroviaria, n. 6, 1923.
Biancheri. Pathologica, 1922, vol. XIV.
Castaigne. C.-R. Société de biologie, 1900.
Ciuca. Ann. de biolog., vol. I, 1911.
Id. C.-R. Soc. de biolog., 1911.
Duret. *Traumatismes cranio-cérébraux*. Alcan. Paris, 1920.
Félix. Med. klin., 1918.
Hermann e Münzer. Ibid., t. XX, n. 47, 1923.
Lécène, Mestrezat e Bouttier. C.-R. Soc. de biol., 1918.
Pancotto e Cattoli. Giorn. di clin. med., 1923, n. 12.
Mestrezat, Weissembach e Bouttier. C.-R. Soc. de biol., 1918.
Pace. Studium, 1924, n. 8-9.
Pidoux. Thèse d'Alger, 1924.
Pötzel. Med. klin., t. XX, n. 46, 1923.
Raymond e Sicard. C.-R. Soc. de neurologie, 1902.
Richard. Bull. chirurgical des accid. du travail. n. 8, 1922.
Sorrentino. *Semeiologia del liquido cefalo-rachidiano*. Napoli, 1915.
Stern. Arch. Suiss. de neurol. et de psych., t. VIII, f. 2, 1921.
Kafka. Zeitsch. f. d. ges. Neur. u. Psyk., Bd. 9, H. 2, 1921.
Weil e Kafka. Med. klin. Woch., n. 10, 1911.

Anno XXXII Roma, 1° Luglio 1925 Vol. XXXII-M (fasc. 7)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI
Clinico Medico di Roma

SOMMARIO

Il Policlinico *fa parte dell'Associazione internazionale della stampa, ne segue le norme. Pubblica in fine d'ogni memoria un breve* sunto *o le* conclusioni *scritte dall'autore.*

LAVORI ORIGINALI

I.

ISTITUTO DI PATOLOGIA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. A. ZERI

Sul meccanismo dell'ipoglicemia insulinica. (1)

Dott. LUIGI CONDORELLI, assistente.

Il meccanismo con cui si determina in un lasso di tempo brevissimo l'ipoglicemia insulinica, malgrado il fervore di studi che si sono moltiplicati sul l'argomento in tutte le parti del mondo, ancora non è ben noto.

Prima ancora dei fisiologi di Toronto, Paulesco aveva reso noto in brevi note comparse nei C. R. della Soc. Biol. de Paris (1921), che era riuscito con estratti pancreatici: 1) a ridurre a tasso normale o al disotto del normale la glicemia di cani spancreati (da gr. 1.58 a gr. 0.26 — da gr. 2.00 a gr. 0.74 ‰ — da gr. 1.56 a gr. 0.62), e a fare scomparire transitoriamente la glicosuria; 2) a determinare una forte ipoglicemia nei cani normali, tutto ciò nel breve periodo di 1-2 ore. Infine aveva osservato che sotto l'influenza della pancreatina (così egli chiamava il suo estratto pancreatico) aveva determinato nei cani spancreati: *a*) l'abbassamento dell'acetonuria; *b*) l'abbassamento dell'azotemia e delle escrezioni delle scorie azotate. A questo aggiungasi che Paulesco intendeva utilizzare la pancreatina quale mezzo terapeutico del biabete umano.

(1) Una nota preventiva sull'argomento è stata comunicata nella seduta del 27 gennaio 1924 alla R. Acc. Medica di Roma.

Dovendo essere spassionati ed obbiettivi, non si può fare che riconoscere a Paulesco il merito di avere, sia pure con non numerose esperienze, dimostrata l'azione di quella sostanza, che poi fu chiamata insulina, nei suoi più interessanti aspetti.

Dopo che la scuola di Toronto ha divulgato in maniera sensazionale la scoperta dell'insulina e delle sue proprietà terapeutiche, in tutte le parti del mondo non si è fatto che studiare l'appassionante problema.

Noi ci limiteremo soltanto a trattare di quella parte che riguarda strettamente il meccanismo con cui si verifica l'ipoglicemia che è l'azione squisitamente specifica dell'insulina.

Le maniere con cui si è tentato di spiegare tale meccanismo di azione sono molteplici:

I. Si è pensato anzitutto che l'ipoglicemia avviene perchè lo zucchero è rapidamente ossidato.

Lo studio accurato del ricambio gassoso e della termogenesi non ha potuto confortare questa ipotesi:

a) negli animali normali, mentre l'abbassamento della glicemia è rapidissimo, non solo non si può notare un aumento della termogenesi, ma si ha per giunta una notevole ipotermia. Questi dati si possono ricavare dalle ricerche di Dixon, Eadie, Pember, sui conigli e sui cani: simili risultati ha ottenuto recentemente Matton (1). Anche le ricerche calorimetriche dimostrano chiaramente che le combustioni non sono per nulla aumentate (Noyons e Bouckaert) (2).

Dudley, Boock, Laidlaw, Trevan, sperimentando nei conigli e nei topi hanno constatato un aumento del quoziente respiratorio subito dopo l'iniezione dell'insulina, ma invece un abbassamento quando si stabilisce l'ipoglicemia. Risultati analoghi hanno ottenuto nell'uomo Hughues e Kellaway.

Ambard, Schmidt e Arnowlyevitch (3) sostengono che realmente l'insulina accelera la combustione degli idrati di carbonio (glicolisi), ma che ad ostacolare questa azione ad un certo punto interviene l'ipoglicemia che sottrae lo zucchero all'azione glicolitica dell'insulina. Ma allora, anche secondo questi autori l'ipoglicemia non può *essere considerata* quale conseguenza dell'aumentata combustione di glucosio.

Ciò che si verifica negli animali normali contrasta con i risultati che si ottengono studiando il quoziente respiratorio nei diabetici e nei cani spancreati. In tali condizioni non vi è dubbio che la combustione degli idrati da C è decisamente agevolata. Ma questo è sufficiente, anche nel diabetico a spiegare il rapido abbassamento della glicemia? Non certamente. L'abbassamento della glicemia *precede* l'aumento della combustione dei carboidrati nei diabetici e forse è causa della diminuita combustione e dell'ipotermia negli animali sani.

---

(1) C. R. Soc. Biol. Paris, 1924, n. 5.
(2) Noyons, Bouckaert, Siereus. C. R. Soc. Biol Paris, 1924, n. 5.
(3) C. R. Soc. Biol. Paris, 1924, n. 11.

Il fatto è che lo zucchero libero scompare dalla circolazione per essere trasformato in altra forma, forse meglio utilizzabile: ma il fenomeno intanto produce la rapida ipoglicemia con le sue conseguenze.

Alle questioni trattate si collega il quesito se l'insulina aumenta la glicolisi in vitro. Ora si deve riconoscere che una netta azione glicolitica in vitro non è stata da nessuno dimostrata. A queste conclusioni pervengono Nitzescu, Popescu e Instesti (1), Bierry, Rathery e Kourilsky (2). Ducceschi (3) non ha potuto notare attivazione della zimasi del lievito di birra.

II. Si è anche pensato che lo zucchero che scompare sotto l'azione dell'insulina fosse trasformato in glicogene. Questa ipotesi però non è stata confermata dall'esperienza. Infatti Mac Kormik e O' Brien hanno dimostrato che l'insulina inibisce, non aiuta, la rigenerazione del gliocogene epatico negli animali a cui si è fatto esaurire la riserva glicogenetica. Anche con esperienze di circolazioni artificiali MacLeod e Noble non sono riusciti a dimostrare nell'insulina azione acceleratrice sulla glicogenesi del fegato di testuggini. A questo si aggiunga che Dudley e Mairian hanno trovato il glicogene epatico e muscolare diminuito negli animali trattati con insulina a dose convulsivante.

III. Si è anche ammesso che l'insulina fosse capace di trasformare lo α glucosio in γ glucosio, che possiede potere rotatorio inferiore e che sarebbe meglio utilizzabile dall'organismo dei diabetici. Queste ricerche di Winter, Smith, Slosse non sono state però confermate. Recentemente Mozotowski (4) nega assolutamente che l'insulina abbia tale azione sul glucosio.

Oltre a ciò non si saprebbe come spiegare, anche ammettendo vera la ipotesi di Winter, Smith e Slosse, la ragione per la quale avverrebbe l'ipoglicemia.

All'epoca in cui ho iniziato le mie ricerche nessun altro passo si era fatto per la spiegazione del meccanismo della ipoglicemia insulinica.

Ora dopo che le mie ricerche sono ultimate, ed in parte anche confermate, si è affacciata una nuova ipotesi.

IV. Hauop e Benedict hanno da tempo osservato una diminuzione del P nel sangue sotto l'azione dell'insulina: essi hanno ammesso che lo zucchero potesse combinarsi con l'acido fosforico. Embden e scuola appoggiandosi su questa ipotesi hanno attribuito una grande importanza per la genesi della ipoglicemia agli scambi muscolari dello zucchero. La diminuzione del fosforo nel sangue è stata confermata da parecchi autori (Staub, Wigglesworth, Woodrow, Winter e Smith).

Andova e Wagner (5) hanno istituito delle ricerche sui muscoli ed hanno dimostrato, negli animali trattati con insulina, un aumento di acido fosforico di 30 mgr. per 100 gr. di muscolo. Considerando la combinazione di glucosio ed acido fosforico (lactacidogeno) come una combinazione monofosfo-

(1) C. R. Soc. Biol. Paris, 1924, n. 7.
(2) C. R. Soc. Biol. Paris, 1924, n. 6.
(3) Acc. Medica di Pavia, 1924.
(4) C. R. Soc. Biol. Paris, 1924, n. 4.
(5) C. R. Soc. Biol. Paris, 1924, n. 4.

rata del glucosio, a 30 mgr. di acido fosforico corrisponderebbero mgr. 55 di glucosio. Gli autori aggiungono « più che sufficienti per giustificare la ipoglicemia ».

Ed ora mi sia permesso fare qualche osservazione.

Anzitutto queste ricerche avrebbero valore di dimostrazione se fosse provata la formazione della combinazione fosforata del glucosio (il cosidetto lactacidogeno). Ora tutto ciò vaga nel campo delle ipotesi.

Domando io: non doveva sembrare più logico agli Autori anzichè ricercare nei muscoli l'aumento dell'acido fosforico, per giudicare indirettamente l'aumento ipotetico della combinazione fosforata del glucosio, ricercare invece l'aumento del glucosio?

Ed ancora. La massa dei muscoli in un animale è quasi 10 volte maggiore della massa del sangue. Il sangue contiene mgr. 15 di acido fosforico per cento (compreso il fosforo in combinazione organica); anche che scomparisse tutto l'acido fosforico del sangue, non sarebbe minimamente giustificato l'enorme aumento dell'acido fosforico dei muscoli. Ma lo stesso ragionamento si deve fare per il preteso aumento dello zucchero nei muscoli; se le esperienze fossero condotte con rigore (!) certamente non sarebbe sufficiente la diminuzione di zucchero nel sangue per giustificare un così forte aumento di glucosio nei muscoli.

Tutto sommato, l'insieme di queste ricerche, dopo attento esame, si dimostra del tutto insufficiente a poter spiegare il meccanismo dell'ipoglicemia insulinica. Al massimo esse ci forniscono un dato di fatto, che per azione dell'insulina diminuisce l'acido fosforico del sangue ed aumenta quello dei muscoli, ma nulla più di ciò. Il possibile rapporto che tale fatto possa avere con l'ipoglicemia, vaga ancora nel campo delle ipotesi.

V. Molto meno attendibile è l'ipotesi che l'ipoglicemia si produca per una rapidissima trasformazione del glucosio in grasso. Questa trasformazione è opera di una così lunga e complicata elaborazione che certamente mal si concilia con la rapidità con cui si stabilisce l'ipoglicemia. Bisogna poi fare una altra considerazione: se l'insulina avesse l'ufficio di trasformare il glucosio in grasso, certamente non spiegherebbe un'azione favorevole nell'organismo dei diabetici: invece di attenuare l'acetonemia la farebbe aumentare; non si comprenderebbe ancora l'elevarsi del quoziente respiratorio nei diabetici trattati con insulina. Inoltre dovremmo ammettere che lo zucchero, sotto lo stimolo dell'ormone pancreatico (quindi fisiologicamente) fosse trasformato in grasso per poi essere utilizzato! Ma oltre a tutte queste considerazioni non abbiamo alcun dato sperimentale che ci autorizzi a prendere sul serio una tale ipotesi.

Intanto, malgrado non si sappia sotto quale forma, vi sono tutti i motivi per credere che lo zucchero che scompare dalla circolazione durante l'ipoglicemia insulinica sia fissato dai tessuti. Ciò emerge chiaramente dal fatto che negli animali ipoglicemici non vi è aumento degli scambi respiratorii e della

Numero d'ordine	Peso in grammi dei conigli	Glicemia nei conigli tenuti a digiuno per 24 h. prima dell'iniezione.			Glicemia dopo il trattamento con insulina.			Quantità di insulina iniettata.	Minuti trascorsi dall'iniezione	OSSERVAZIONI
		Zucch. totale	Zucch. libero	Zucch. comb.	Zucch. totale	Zucch. libero	Zucch. comb.			
1	1020	1.3	1.34	0.05	0.80	0.32	0.48	1 cm.³	60′	Ins. Lilly 10 n. cmc Convulsioni.
2	1010	1.55	0.98	0.57	1.53	0.32	1.21	0.5 »	65′	Id. id.
3	1000	1.36	1.07	0.29	1.07	0.31	0.76	0.5 »	120′	Id. id.
4	1015	1.10	1.03	0 07	0.82	0.42	0.40	0.5 »	90′	Id. id.
5	800	1.60	1.42	0.18	0.80	0.33	0.47	0.5 »	120′	Id. id.
6	780	1.34	1.21	0.13	0.75	0.26	0.49	0.5	120′	Id. id.
7	800	1.55	1.20	0.35	0.90	0.17	0.73	0.5 »	90′	Id. id.
8	1100	1.30	1.00	0.30	0.70	0.27	0.43	0.5 »	90′	Id. id.
9	920	1.27	1.08	0.19	0.72	0.28	0.44	0.5 »	110′	Id. id.
10	990	1.46	1.28	0.18	1.01	0.23	0.78	0.5 »	90′	Id. id.
11	1150	1.43	1.22	0.21	0.70	0.25	0.45	0 5	100′	Id. id.
12	900	1.32	1.14	0.18	0.82	0.28	0.54	0.5 »	110′	Id. id.
13	1350	1.30	1.23	0.07	0.71	0.33	0.38	0.5 »	120′	Insulina Antolini 10 n. cmc. Convulsioni.
14	1052	1.21	1.20	0.01	0.74	0.40	0.34	0.5 »	1[illegible]0′	Id. id.
15	1200	1.19	0.83	0.36	0.73	0.40	0.33	0.5 »	120′	Id. id.
16	950	1.33	1.30	0.03	0.77	0.51	0.26	0.5 »	150′	Insulina Antolini. Mancano le convulsioni.
17	875	0.83	0.70	0.13	0.42	0.11	0.31	0.25 »	90′	Insulina Lilly 20 n. cmc. Convulsioni.
18	1000	1.16	1.07	0.09	0 54	0.09	0.45	0.25 »	70′	Id. id.
19	870	1.68	1.68	0.00	1.25	0.75	0.50	0.5 »	90′	Insulina Lilly 20 cmc. Mancano le convuls.
20	1200	1.84	1.64	0.20	1.00	0.30	0.70	1.00 »	120′	Insulina Lilly 20 n. cmc. Convulsioni.
21	1120	1.30	1.17	0.13	0.84	0.28	0.56	1.00 »	110′	Id. id.
22	1030	1.29	1.07	0.22	0.80	0.51	0.29	0.5 »	120′	Id. id.

termogenesi; cosa che dimostra il mancato consumo. Ma abbiamo anche qualche esperienza dimostrativa. Hepburn e Latchford facendo circolare dei sieri glucosati in organi isolati, hanno dimostrato che aggiungendo insulina nei sieri, una più forte quantità di zucchero (4 volte di più) è trattenuta dagli organi. Queste esperienze, integrate da quelle che dimostrano sicuramente che il consumo dello zucchero non è aumentato, ci fanno pensare che sotto l'azione dell'insulina lo zucchero è fissato dai tessuti sotto forma da stabilirsi (essendo stato escluso un aumento di glicogene).

*
* *

Quando ho intrapreso queste ricerche, essendomi già da qualche tempo occupato dello zucchero combinato del sangue, avevo avuto modo di assodare dei dati di fatto interessanti sulla funzione e sul significato biologico di questo zucchero che normalmente trovasi nel sangue legato alle globuline. Rimando per quanto riguarda ciò ai miei lavori.

L'acquisizione dei due punti salienti, che nel sangue avviene normalmente in vitro la sintesi glicoglobulinica, e che la glicolisi avviene soltanto a carico dello zucchero combinato, rafforzata dal fatto che nel sangue dei diabetici lo zucchero legato alle globuline suole essere scarsissimo, ci ha indotti a studiare l'influenza esercitata dall'insulina sullo zucchero combinato.

I. — Le variazioni dello zucchero combinato nei conigli trattati con insulina.

In una prima serie di esperienze ho voluto vedere che variazioni presentasse lo zucchero combinato negli animali trattati con dosi convulsivanti di insulina. Il dosaggio è eseguito sul sangue prelevato prima dell'iniezione e sul sangue prelevato durante le convulsioni.

I dati sono molto netti: non vi è dubbio che durante l'ipoglicemia da insulina vi è una notevole trasformazione dello zucchero libero in combinato. Il fenomeno è evidente: come durante la glicolisi buona parte dello zucchero che scompare in realtà è trasformato in zucchero combinato, così avviene durante l'ipoglicemia insulinica.

Però tranne un caso in cui lo zucchero totale è rimasto quasi intatto, in realtà una notevole quantità di zucchero scompare dalla circolazione.

Rimane sempre da decidere dove questo zucchero va a finire.

Dai risultati ottenuti però ci sembra di poter essere autorizzati a formulare l'ipotesi che lo zucchero fosse fissato dai tessuti dopo essere stato combinato alle globuline.

Questa ipotesi del resto inquadra pienamente su quello che noi abbiamo precedentemente dimostrato circa il significato biologico dello zucchero combinato (1).

---

(1) L. Condorelli. Policlinico, Sez. Medica, 1924; Giornale di Clinica Medica, 1924; R. Accad. Med. di Roma, 1924, gennaio; Annali di Clinica terapeutica, 1924; R. Acc. Med. di Roma, giugno 1924.

Se è lo zucchero legato alle globuline quello ad essere glicolizzato, come abbiamo potuto vedere nelle esperienze sulla glicolisi, niente di più logico che l'insulina determini la combinazione dello zucchero con le globuline e la fissazione nei tessuti sotto questa forma biologicamente attiva.

Ma per ammettere come vere queste ipotesi — malgrado il notevole valore delle esperienze su riferite — è ncessaria la dimostrazione di altri dati di fatto.

*
* *

Aveva un certo interesse stabilire come agiscono le piccole quantità di insulina, incapaci di determinare una cospicua ipoglicemia.

Ecco i risultati di poche esperienze:

I. Coniglio gr. 790.
Glicemia dopo 24 h. di digiuno: Zucch. tot 1.36 ‰; zucch. lib. 1.14 ‰; zucch. comb. 0.22 ‰.
Iniezione di cmc. 02 di insulina Lilly 10 n cmc.
Dopo 3 h. dall'iniezione: Zucch. tot. 1.30 ‰; zucch. lib. 0.94 ‰; zucch. comb. 0.36 ‰.
II. Coniglio gr. 790.
Glicemia dopo 24 h. di digiuno: Zucch. tot. 1.32 ‰; zucch. lib. 1.17 ‰; zucch. comb. 0.15 ‰.
Iniezione di cmc. 0.2 di insulina Lilly 10 n cmc.
Dopo 3 h.: Zucch. tot. 1.30 ‰; zucch. lib. 0.94 ‰; zucch. comb. 0.36 ‰.

Anche quando l'insulina è somministrata a dosi tali da non produrre una intensa ipoglicemia, si ottiene l'aumento dello zucchero combinato che, fatto notevole, corrisponde quasi esattamente ad una parallela diminuzione dello zucchero libero.

*
* *

Ma interessava ancora stabilire le modalità con cui si svolgono le modificazioni della glicemia. Nelle esperienze sopra esposte abbiamo studiato le modificazioni della glicemia al momento in cui l'azione dell'insulina iniettata è al suo acme.

Era necessario stabilire la cronologia delle modificazioni:

I. Coniglio gr. 900.
Glicemia dopo 24 ore di digiuno: Zucchero tot. 1.41 ‰; zucchero lib. 1.13 ‰; zucchero comb. 0.28 ‰.
Iniezione di cmc. 0.25 di insulina Lilly 20 n. cmc.
Dopo 15': zucchero tot. 1.44 ‰; zucchero lib. 1.08 ‰; zucchero combin. 0.36 ‰.
Dopo 30': zucchero tot. 1.18 ‰; zucchero lib. 0.82 ‰; zucchero combin. 0.36 ‰.
Dopo 45': zucchero tot. 0.97 ‰; zucchero lib. 0.52 ‰; zucchero combin. 0.45 ‰.
Dopo 60': zucchero tot. 0.85 ‰; zucchero lib. 0.35 ‰; zucchero combin. 0.50 ‰.
Dopo 75': zucchero tot. 0.60 ‰; zucchero lib. 0.17 ‰; zucchero combin. 0.43 ‰.

II. Coniglio gr. 870.

Glicemia dopo 24 ore di digiuno: Zucchero tot. 1.53 ‰; zucchero lib. 1.21 ‰; zucch. comb. 0.32 ‰.

Iniezione di cmc. 0.25 di insulina Lilly 20 n. cmc.:

Dopo 10': zucchero tot. 1.56 ‰; zucchero lib. 1.07 ‰; zucchero combin. 0.49 ‰.

Dopo 30': zucchero tot. 1.29 ‰; zucchero lib. 0.61 ‰; zucchero combin. 0.68 ‰.

Dopo 45': zucchero tot. 1.15 ‰; zucchero lib. 0.65 ‰; zucchero combin. 0.50 ‰.

Dopo 60': zucchero tot. 1.01 ‰; zucchero lib. 0.56 ‰; zucchero combin. 0.45 ‰.

Dopo 75': zucchero tot. 0.91 ‰; zucchero lib. 0.39 ‰; zucchero combin. 0.52 ‰.

Dopo 90': zucchero tot. 0.94 ‰; zucchero lib. 0.41 ‰; zucchero combin. 0.53 ‰.

III. Coniglio gr. 1130.

Glicemia dopo 24 ore di digiuno: Zucchero tot. 1.68 ‰; zucchero lib. 1.33 ‰; zucchero comb. 0.35 ‰.

Iniezione di cmc. 0.25 di insulina Lilly 20 unità:

Dopo 15': zucchero tot. 1.42 ‰; zucchero lib. 0.56 ‰; zucchero combin. 0.56 ‰.

Dopo 30': zucchero tot. 1.19 ‰; zucchero lib. 0.57 ‰; zucchero combin. 0.62 ‰.

Dopo 45': zucchero tot. 1.07 ‰; zucchero lib. 0.58 ‰; zucchero combin. 0.49 ‰.

Dopo 60': zucchero tot. 1.08 ‰; zucchero lib. 0.56 ‰; zucchero combin. 0.52 ‰.

Dopo 75': zucchero lib. 1.08 ‰; zucchero lib. 0.56 ‰; zucchero combin. 0.52 ‰.

Dopo 90': zucchero tot. 1.17 ‰; zucchero lib. 0.56 ‰; zucchero combin. 0.61 ‰.

Da queste esperienze dobbiamo desumere che il processo di sintesi dello zucchero combinato si inizia *subito* ed è già evidente dopo 15', quando anche la quantità dello zucchero non è diminuita: in questo caso appare evidente che lo zucchero combinato è aumentato a spese dello zucchero libero. Successivamente, seguitando ad abbassarsi il tasso dello zucchero libero, mentre lo zucchero combinato aumenta sensibilmente, si ha per anco una diminuzione dello zucchero totale. Si ha l'impressione che lo zucchero combinato formatosi man mano dallo zucchero libero, vada scomparendo dal circolo. Ciò si desume anche dal fatto che la quantità massima di zucchero combinato non si ha precisamente al momento in cui lo zucchero libero è più sensibilmente diminuito, ma prima. Il parallelismo tra diminuzione di zucchero libero ed aumento di zucchero combinato viene a mancare presto perchè una parte dello zucchero combinato, che va formandosi a spese del libero, si fissa nei tessuti.

***

Mi è sembrato anche utile osservare le modificazioni della glicemia quando si inietta ad animali in preda ad ipoglicemia insulinica del glucosio a dosi frazionate:

I. Coniglio gr. 1020.

Glicemia dopo 24 h. di digiuno: Zucch. tot. 1.39 ‰; zucch. lib. 1.34 ‰; zucch. comb. 0.05 ‰.

Iniezioni di 1 cmc. insulina Lilly 10 u. per cmc.

Dopo 60': Zucch. tot. 0.80 ‰ (convulsioni); zucch. lib. 0.32‰; zucchero comb. 0.48 ‰.

Iniezioni a dosi frazionate di 0.50 di glucosio sciolti in cmc. 5 di acqua; l'iniezione è completata nello spazio di 40'.

Glicemia: Zucch. tot. 0.71 ‰; zucch. lib. 0.35 ‰; zucch. comb. 0.36 ‰.

II. Coniglio gr. 1010.

Glicemia dopo 24 h. di digiuno: Zucch. tot. 1.36 ‰; zucch. lib. 1.07 ‰; zucch. comb. 0.25 ‰.

Iniezione di 1 cmc. di insulina Lilly 10 u. p. cmc.

Dopo 60' (convulsioni): Zucch. tot. 1.07 ‰; zucch. lib. 0.32 ‰; zucchero comb. 0.75 ‰.

Si iniettano a dosi frazionate 3 cmc. di una soluzione di glucosio 10 %: durata della iniezione 50': Zucch. tot. 0.90 ‰; zucch. lib. 0.50 ‰; zucchero comb. 0.40 ‰.

Lo zucchero iniettato molto probabilmente segue la stessa sorte dello zucchero del sangue: forse quando è iniettato in piccole quantità è nei tessuti stessi rapidamente trasformato e fissato, prima di aver tempo di potere influire sensibilmente sulla glicemia. Così almeno dovremmo concludere dalle nostre esperienze visto che la quantità totale di zucchero del sangue seguita a decrescere malgrado l'iniezione di glucosio somministrato lentamente durante una intensa ipoglicemia insulinica.

*
* *

Malgrado tutto, queste esperienze fino ad ora esposte non sono che probative: la prova diretta della fissazione dello zucchero combinato presso i tessuti ancora manca. Soltanto lo studio della variazione dello zucchero libero e combinato nei tessuti degli animali trattati con insulina poteva darci la certezza della maniera di agire dell'insulina. Intanto si presenta una prima difficoltà. Con la idrolisi anche il glicogene contenuto nei muscoli è scisso: l'aumento del potere riducente dopo l'idrolisi non può quindi essere attribuito solo allo zucchero combinato con le globuline. Malgrado ciò, noi abbiamo creduto che le esperienze condotte valutando la quantità di zucchero totale contenuto nei muscoli degli animali prima e dopo il trattamento insulinico fosse adeguato allo scopo delle nostre ricerche. A noi interessa sapere:

1) Se anche nei muscoli degli animali insulinizzati vi è diminuzione dello zucchero libero; 2) come si comporta in questo caso lo zucchero che si libera mediante l'idrolisi (glicogene più zucchero combinato); cioè se vi fosse diminuzione reale o solo apparente di zucchero.

Siccome a noi interessa conoscere se la diminuzione di zucchero nei tessuti non è che apparente, i dati raccolti da esperienze così condotte sono adeguati a ciò che ci proponiamo di dimostrare. Ci si può obbietare che dimostrando che alla diminuzione dello zucchero libero corrisponde un aumento dello zucchero messo in libertà dalla idrolisi, non possiamo asserire se ciò sia dovuto ad un aumento del contenuto in glicogene o in glicoglobulina.

Ora è assodato che negli animali trattati con insulina il glicogene muscolare è diminuito (vedi avanti): un aumento dello zucchero che si rende libero mediante l'idrolisi non può essere dunque che a carico dello zucchero combinato alle globuline.

Naturalmente le nostre ricerche sono state eseguite sui muscoli: 1) perchè il tessuto muscolare costituisce la massa più cospicua del peso corporeo; 2) perchè il tessuto muscolare rappresenta una parte importantissima nel consumo e negli scambi degli idrati di carbonio.

Ci si presentava ora la difficoltà tecnica: la necessità di escogitare un micrometodo per il dosaggio dello zucchero libero e dello zucchero totale contenuto nei muscoli,

Dopo molti tentativi sono riuscito a trovare un micrometodo che mi ha dato risultati costantissimi ed esatti.

Micrometodo per il dosaggio dello zucchero libero e totale nei tessuti. — Si preleva un frammento di tessuto dal peso approssimativo di gr. 0.300; si mette rapidamente in un tubetto di vetro asciutto che si tappa con un tappetto di gomma. Si pesa esattissimamente al 1/10 di milligrammo con una bilancia di precisione. Il frammento di tessuto è tolto dal tubetto e posto in un mortaio. Il tubetto è rapidamente tappato e ripesato con accuratezza: per differenza fra le due pesate si calcola il peso del frammento di tessuto. Il frammento di tessuto è omogeneizzato nel mortaietto di porcellana con un tantino di polvere di quarzo in precedenza bollita parecchie volte in acqua distillata, e seccata. Si aggiungono, poco a poco 15 cmc. di acqua distillata misurati esattissimamente, si mescola bene e si filtra su filtro asciutto. Del liquido filtrato se ne prendono due aliquote di 5 cmc. esattissimamente misurate, ciascuna delle quali equivale ad un terzo del peso del frammento di tessuto. Ciascuna porzione è posta in un palloncino da 10 cmc.: in uno si farà il dosaggio dello zucchero totale, nell'altro il dosaggio dello zucchero libero.

A) Dosaggio dello zucchero totale. — Nel palloncino contenente i 5 cmc. di liquido si aggiunge 1 cmc. di soluzione 2/3 n di $H_2\ SO_4$. Si procede all'idrolisi che deve durare 10' alla pressione di un'atmosfera. Si toglie il palloncino dall'autoclave dopo avere fatto discendere la pressione e si fa raffreddare; quando il liquido è completamente freddo si aggiunge 1 cmc. di soluzione di Wolframato sodico al 10 %, si tappa il palloncino e si agita dolcemente capovolgendolo 3 o 4 volte. Dopo 4 ore il liquido è filtrato su filtro umettato. Si lava il palloncino ed il filtro con 5 cmc. della seguente soluzione (che è bene preparare volta per volta):

Soluzione di Wolframato sodico al 10 % cmc. 10.
Soluzione 2/3 n. di $H_2\ SO_4$ cmc. 10.
Acqua distillata cmc. 80.

Al liquido filtrato raccolto in palloncino da 100 cmc. a collo largo e fondo rotondo si aggiunge cmc. 1,5 di soluz. 2/3 di Na OH. Si aggiunge in seguito 2 cmc. di soluzione n/100 di KIO_3 contenente il 0.25 % di $Cu\ SO_4$ e 2 cmc. di soluzione alcalina di $K_2\ CO_3$ e tartrato sodico-potassico come per il microme-

todo di Bang. Tutte le successive manipolazioni sono identiche a quelle per il metodo di Bang per il sangue.

B) Per il dosaggio dello zucchero libero. — Ai 5 cmc. di liquido messi nel palloncino si aggiunge un cent. cub. di soluzione al 10 % di Wolframato sodico, e 1 cmc. di soluzione 2/3n di H_2 SO_4. Si agita dolcemente e si lascia in riposo per 4 ore. Dopo si seguono tutte le manipolazioni già descritte per il dosaggio dello zucchero totale.

Seguendo questo micrometodo noi abbiamo avuto valori costantissimi facendo diverse determinazioni su lo stesso frammento di tessuto: il limite di errore del metodo si aggira intorno a gr. 0.04 ‰. Ecco il risultato delle nostre esperienze:

I. Coniglio di gr. 1030 tenuto a digiuno da 24 ore.
Glicemia: Zucchero tot. 1.29 ‰; zucchero lib. 1.07 ‰; zucchero comb. 0.22 ‰.
Zucchero nei muscoli: Zucchero tot. 2.62 ‰; zucchero lib. 2.05 ‰; diff. 0.57 ‰.
Iniezione di 0.5 cmc. di insulina Lilly: dopo 2 ore convulsioni.
Glicemia: Zucchero tot. 0.80 ‰; zucchero lib. 0.51 ‰; zucchero comb. 0.29 ‰.
Zucchero nei muscoli: Zucchero tot. 2.58 ‰; zucchero lib. 1.49 ‰; diff. 1.05 ‰.

A prima vista questa esperienza sembrerebbe non darci ragione: alla cospicua diminuzione dello zucchero del sangue non corrisponde un aumento dello zucchero dei tessuti, di cui la quantità totale rimane invariata. Ma con una attenta analisi si vede che i fatti vanno diversamente.

Un coniglio di gr. 1030 può avere al più una massa sanguigna di 60 cmc. La quantità totale di zucchero scomparsa è quindi in questo caso di gr. 0.029 circa non essendosi sensibilmente spostata la quantità di zucchero contenuta nei tessuti; risulta che il consumo reale di zucchero che noi in due ore abbiamo potuto constatare si aggira intorno a gr. 0.03!

Ora se noi pensiamo che un coniglio deve consumare almeno un 76 calorie al giorno per Kg., in due ore deve aver consumato circa una quantità di energia corrispondente a circa gr. 1 di glucosio. È quindi assurdo pensare che in questo tempo i muscoli, che sono i tessuti che consumano di più, abbiano combusto solo gr. 0.03 di glucosio: evidentemente se la quantità globale di zucchero contenuto nei muscoli non è diminuita, gli è che lo zucchero consumato deve essere stato continuamente sostituito con dell'altro continuamente apportato dal sangue. Questo zucchero non può che originare dalla scissione del glicogene epatico.

Ecco dunque come si chiarisce il meccanismo della ipoglicemia insulinica.

Nel sangue vi è una continua trasformazione di zucchero libero in combinato (ed infatti tale fenomeno si osserva 10' dopo l'iniezione di insulina, quando ancora non è diminuita la quantità totale di zucchero): la glicoglobulina (zucchero combinato) man mano che si forma è fissata dai tessuti, e nuovo zucchero, proveniente dalla scissione del glicogene epatico si versa nel sangue e subisce la stessa sorte. Così si spiega come alla fine quasi tutto lo zucchero

che si trova nei muscoli è sotto forma di zucchero combinato, e come non si abbia una diminuzione dello zucchero dei tessuti corrispondente alla quantità di zucchero combusto (durante le convulsioni certamente una buona quantità ne deve essere consumata). L'ipoglicemia avviene per una sproporzione tra la rapidità con cui è mobilizzato il glicogene epatico, e la rapidità con cui lo zucchero combinato formatosi nel sangue è fissato nei tessuti. Il prodursi dell'ipoglicemia è favorito dalla esiguità delle riserve glicogeniche del fegato, è ostacolato invece dall'azione dell'adrenalina che mobilizza rapidissimamente le riserve glicogeniche.

Ugualmente dimostrative sono queste altre esperienze:

II. Coniglio di gr. 1120: tenuto a digiuno da 24 ore.
Glicemia: Zucchero tot. 1.30 ‰; zucchero lib. 1.17 ‰; zucchero combinato 0.13 ‰.
Zucchero nei muscoli: zucchero tot. 1.87 ‰; zucchero lib. 1.04 ‰; differenza 0.83 ‰.
Iniezioni di 1 cmc. di insulina Lilly (20 n. per cmc. 3) dopo 110' convulsioni.
Glicemia: zucchero tot. 0.84 ‰; zucchero lib. 0.28 ‰; zucchero combinato 0.56 ‰.
Zucchero nei muscoli: zucchero tot. 1.88 ‰; zucchero lib. 0.73 ‰; zucchero comb. 1.15 ‰.

III. Coniglio di gr. 1200, tenuto a digiuno da 24 ore.
Glicemia: zucchero tot. 1.84 ‰; zucchero lib. 1.64 ‰; zucchero combinato 0.20 ‰.
Zucchero nei muscoli: zucchero tot. 2.15 ‰; zucchero lib. 1.10 ‰, zucchero combin. 1.05 ‰.
Iniezione di cmc. 1 di insulina Lilly (20 n. cmc.) dopo 2 ore convulsioni.
Glicemia: zucchero tot. 1.00 ‰; zucchero lib. 0.30 ‰; zucchero combinato 0.70 ‰.
Zucchero nei muscoli: zucchero tot. 2.07 ‰; zucchero lib. 0.40 ‰; differenza 1.67 ‰.

Nelle 3 esperienze seguenti ho voluto osservare le variazioni del contenuto in zucchero dei muscoli di animali trattati con dosi piccole di insulina.

IV. Coniglio di gr. 1125: tenuto a digiuno da 12 ore.
Glicemia: zucchero tot 1.96 ‰ (1); zucchero lib. 1.96 ‰; zucchero combin. 0.00.
Zucchero nei muscoli: zucchero tot. 2.28 ‰; zucchero lib. 1.14 ‰; differenza 1.14 ‰.
Iniezione di cmc. 0.25 di insulina Lilly dopo 2 ore (il coniglio è vivace).
Glicemia: zucchero tot. 1.96 ‰; zucchero lib. 1 80 ‰; zucchero combinato 0.16 ‰.
Zucchero nei muscoli: zucchero tot. 2.29 ‰; zucchero lib. 1.01 ‰; zucchero combin. 1.28 ‰.

In questo caso la quantità totale dello zucchero non si è spostata nè nel sangue nè nei tessuti. È possibile che essendo stato il coniglio a digiuno solo 12 ore, le riserve glicogeniche del fegato, ancora abbondanti, fornissero continuamente zucchero.

(1) Questo coniglio presentava una iperglicemia spontanea.

V. Coniglio di gr. 1025: tenuto a digiuno da 24 ore.

Glicemia: zucchero tot. 1.28 ‰; zucchero lib. 1.03 ‰; zucchero combinato 0.25 ‰.

Zucchero nei muscoli: zucchero tot. 2.86 ‰; zucchero lib. 1.90 ‰; differenza 0.96 ‰.

Iniezione di 0.25 cmc. di insulina Lilly. Dopo 2 ore il coniglio è vivacissimo (1).

Glicemia: zucchero tot. 1.32 ‰; zucchero lib. 1.01 ‰; zucchero combinato 0.29 ‰.

Zucchero nei muscoli: zucchero tot. 1.82 ‰; zucchero lib. 0.72 ‰; differenza 1.10 ‰.

VI. Coniglio di gr. 780: tenuto a digiuno da 24 ore.

Glicemia: zucchero tot. 1.27 ‰; zucchero lib. 1.07 ‰; zucchero combinato 0.20 ‰.

Zucchero nei muscoli: zucchero tot. 2.10 ‰; zucchero lib. 1.60 ‰; differenza 0.50 ‰.

Iniezione di cmc. 0.5 di insulina Lilly. Dopo 3 ore (il coniglio è vivacissimo):

Glicemia: zucchero tot. 1.26 ‰; zucchero lib. 0.80 ‰; zucchero combinato 0.46 ‰.

Zucchero nei muscoli: zucchero tot. 1.30 ‰; zucchero lib. 0.60 ‰; differenza 0.70 ‰.

Da queste due ultime esperienze si desume che le piccole quantità di insulina pur non alterando la glicemia, o facendola abbassare modicamente, possono apportare una notevole diminuzione dello zucchero contenuto nei muscoli.

Questo dato di fatto ci dimostra che veramente nei muscoli, sotto l'azione dell'insulina avviene l'aumento di zucchero combinato appartatosi dal sangue, accumulo che maschera il consumo dello zucchero da parte dei muscoli. Con le piccole dosi di insulina, come è ammesso concordemente dagli autori che si sono occupati di ricerche calorimetriche sugli animali trattati con insulina, si attiva la combustione dello zucchero, ma evidentemente non avviene nel sangue la rapida sintesi della glicoglobulina e la rapida fissazione di questa nei tessuti. Di ciò fa fede il fatto che mentre la glicemia non appare per nulla spostata lo zucchero nei tessuti è diminuito notevolmente sotto l'azione dell'insulina a piccole dosi.

Riepilogando, da queste esperienze si ricavano sempre più elementi per asserire che l'insulina a forti dosi agisce trasformando lo zucchero libero del sangue in glicoglobulina e determinando la fissazione di questa nei tessuti. Il vuoto determinatosi nel sangue è colmato dallo zucchero mobilitatosi dal fegato per scissione del glicogene epatico. L'ipoglicemia si stabilisce per mancato parallelismo tra fissazione di zucchero combinato da parte dei tessuti e mobilizzazione di glicogene epatico. L'adrenalina e la puntura del 4° ventricolo, che accelerano la mobilizzazione del glicogene epatico, impediscono l'insorgere della ipoglicemia insulinica.

II. — Insulina e glicolisi.

Molto dibattuta è la questione se l'insulina sia capace di agevolare in vitro la glicolisi. Però la maggior parte degli AA. che si sono occupati della

(1) Insulina poco attiva: è necessario 1 cmc. per provocare l'iuoglicemia.

questione hanno dato risposta contraria. Nitzescu e C. Popescu recentemente concludono negando che l'insulina agisca attivando la glicolisi. Bierry, Rathery e Kourilski avrebbero visto che l'insulina in vitro agevolerebbe durante la glicolisi la formazione dello zucchero combinato a spese dello zucchero libero del sangue. Ducceschi studiando l'azione dell'insulina sulla zimasi del lievito di birra è venuto alla conclusione che la zimasi non è attivata dall'insulina.

Io ho eseguito parecchie ricerche in vitro per vedere se l'insulina avesse o no azione attivatrice. Le esperienze mi hanno tutte dato dei risultati così poco netti che non vale la pena di riportarli: nessuna apprezzabile modificazione io ho potuto notare nella glicolisi per l'azione dell'insulina in vitro.

Ho fatto anche una serie di prove per seguire le eventuali modificazioni del potere glicolitico del sangue prima e dopo il trattamento insulinico. Come animale da esperimento ho adoperato il coniglio.

La glicolisi è stata studiata secondo il nostro metodo. Avendo dimostrato che durante il fenomeno avvengono due fatti fermentativi: 1) trasformazione dello zucchero libero in combinato; 2) glicolisi solo a carico di quest'ultimo, noi nei risultati riportiamo:

1) Valore assoluto della sintesi glicoglobulinica (desunta dalla quantità di zucchero libero scomparso).

2) Valori relativi alla sintesi (rapporto tra lo zucchero combinato formatosi e la quantità di zucchero libero preesistente).

3) Valore assoluto della glicolisi (quantità di zucchero glicolizzato).

4) Valore relativo della glicolisi: rapporto tra la quantità di zucchero glicolizzato e la quantità complessiva di zucchero combinato, desunto sommando lo zucchero combinato esistente alla fine della esperienza, allo zucchero glicolizzato (giacchè lo zucchero glicolizzato è tutto a spese dello zucchero combinato).

La glicolisi è durata in queste esperienze 24 ore a 15°.

*
* *

Dalle nostre esperienze risulta che la sintesi glicoglobulinica 4 volte su 6 si è trovata aumentata nel sangue dopo il trattamento insulinico, mentre due volte appariva più debole.

La glicolisi vera 2 volte appariva più energica, 2 volte più debole, 2 volte pressochè invariata.

Come facilmente si vede da queste esperienze non si può ricavare nulla di deciso sulla influenza dell'insulina sulla glicolisi. Sembra invece che sulla sintesi glicoglobulinica abbia un'azione attivante.

III. — Il comportamento dello zucchero combinato nei diabetici trattati con insulina.

Già nella nota preventiva, comunicata alla Reale Accademia Medica di Roma, avevo riportato delle esperienze in cui dimostravo l'aumento dello zucchero combinato nel sangue dei diabetici trattati con insulina. Quasi contem-

poraneamente Bierry e Rathery facevano una comunicazione simile all'Acad. de Biol. di Parigi. In seguito altre osservazioni sono state fatte in proposito tutte concordanti.

Questo fatto costituisce un altro elemento che depone a favore della nostra ipotesi sul significato biologico dello zucchero combinato e sul meccanismo di azione dell'insulina.

I diabetici, che hanno diminuita la possibilità di utilizzare il glucosio, generalmente presentano nel sangue una quantità percentuale di zucchero combinato molto scarsa; non sono rari i casi in cui non esiste nel sangue la combinazione glico-globulinica. Sotto la cura insulinica, insieme con la possibilità di utilizzare lo zucchero, ritorna nel sangue una quantità rilevante di zucchero combinato.

Alle esperienze già comunicate nella nota preventiva ne aggiungo ancora delle altre.

I. Diabete mellito.
Glicemia prima del trattamento insulinico:
(Mattino a digiuno): zucchero tot. 3.20 ‰; zucchero lib. 3.20 ‰; zucchero combinato 0.00.
Dopo due giorni di trattamento insulinico:
Glicemia (mattino a digiuno): zucchero tot. 1.85 ‰; zucchero lib. 1.25 ‰; zucchero combinato 0.50 ‰.

II. Diabete mellito.
Glicemia prima del trattamento insulinico:
(Mattino a digiuno): zucchero tot. 3.28 ‰; zucchero lib. 3.19 ‰; zucchero combinato 0.09 ‰.
Dopo due giorni di trattamento insulinico:
(Mattino a digiuno): zucchero tot. 2.26 ‰; zucchero lib. 1.65 ‰; zucchero combinato 0.61 ‰.

III. Diabete mellito.
Prima del trattamento insulinico:
Glicemia, la mattina a digiuno: zucchero tot. 2.95 ‰; zucchero lib. 2.37 ‰; zucchero combinato 0.58 ‰.
Dopo due giorni di trattamento insulinico:
Glicemia, mattino a digiuno: zucchero tot. 2.17 ‰; zucchero lib. 1.45 ‰; zucchero combinato 0.72 ‰.

IV. Diabete mellito.
Prima del trattamento insulinico:
Glicemia a digiuno: zucchero tot. 2.30 ‰; zucchero lib. 2.00 ‰; zucchero combinato 0.30 ‰.
Dopo due giorni di trattamento insulinico:
Glicemia, mattino a digiuno: zucchero tot. 2.12 ‰; zucchero lib. 1.47 ‰; zucchero combinato 0.65 ‰.

V. Diabete mellito.
Prima del trattamento insulinico:
Glicemia a digiuno: zucchero tot. 3.15 ‰; zucchero lib. 2.48 ‰; zucchero combinato 0.67 ‰.
Dopo 4 giorni di trattamento:
Glicemia al mattino a digiuno: zucchero tot. 2.30 ‰; zucchero lib. 1.46 ‰; zucchero combinato 0.84 ‰.

Questi esempi sono sufficienti per dimostrare l'indiscutibile azione esercitata dall'insulina sulla genesi dello zucchero combinato del sangue.

Numero d'ordine	Glicemia prima della glicolisi		Glicemia dopo 24 ore di glicolisi a 15°	Sintesi glico-globulinica: Valori assoluti	Sintesi glico-globulinica: Valori relativi	Glicolisi vera: Valori assoluti	Glicolisi vera: Valori relativi	Peso del coniglio in grammi	Tempo trascorso tra l'iniezione e la 2ª presa di sangue	Quantità e qualità di insulina iniettata	Osservazioni
1°	Prima dell'iniezione:										
	Zucchero totale	1.36	1.03								
	» libero	1.07	0.75	0.32	30%	0.33	55%				
	» combin.	0.29	0.28								
	Dopo l'iniezione:							1010	65′	cm.^{3} 0.5 ins. Lilly 10 n. cm.^{3}	Convulsioni
	Zucchero totale	1 07	0.57								
	» libero	0.32	0.20	0.12	37%	0.50	81%				
	» combin.	0.75	0.37								
2°	Prima dell'iniezione:										
	Zucchero totale	1.39	0.73								
	» libero	1.34	0.34	1.00	74%	0.66	47%				
	» combin.	0.05	0.39								
	Dopo l'iniezione:							1020	60′	Id.	id.
	Zucchero totale	0.80	0.46								
	» libero	0.32	0.04	0.28	87%	0.34	44%				
	» combin.	0.48	0.39								
3°	Prima dell'iniezione:										
	Zucchero totale	1.30	1.19								
	» libero	1.23	0.94	0.29	24%	0.11	30%				
	» combin.	0.07	0.25								
	Dopo l'iniezione:							1350	120′	cm.^{3} 0.5 insulin. Antolini 10 n. cm.^{3}	id.
	Zucchero totale	0.71	0.54								
	» libero	0.33	0.16	0.17	47%	0.17	31%				
	» combin.	0.38	0.38								
4°	Prima dell'iniezione:										
	Zucchero totale	1.21	1.04								
	» libero	1.20	0.72	0.48	40%	0.17	36%				
	» combin.	0.01	0.32								
	Dopo l'iniezione:							1152	120′	Id.	id.
	Zucchero totale	0.74	0.32								
	» libero	0.40	0.28	0.12	30%	0.42	91%				
	» combin.	0.34	0.04								
5°	Prima dell'iniezione:										
	Zucchero totale	1.19	0.56								
	» libero	0.83	0.48	0.35	42%	0.63	53%				
	» combin.	0.36	0.08								
	Dopo l'iniezione:							1200	120′	Id.	id.
	Zucchero totale	0.72	0.54								
	» libero	.040	0.15	0.25	62%	0.18	31%				
	» combin.	0.32	0.39								
6°	Prima dell'iniezione:										
	Zucchero totale	1.33	0.87								
	» libero	1.30	0.46	0.84	64%	0.56	66%				
	» combin.	0.03	0.41								
	Dopo l'iniezione:							950	120′	Id.	mancano le convulsioni
	Zucchero totale	0.77	0.57								
	» libero	0.57	0.32	0.19	37%	0.20	43%				
	» combin.	0.26	0.25								

Potrei citare molte esperienze in cui si mette in evidenza l'azione immediata dell'insulina sulla glicemia dei diabetici: rimando per questo alla mia nota preventiva dove sono riportate esperienze di questo genere.

Cito qui, a titolo d'esempio, una sola esperienza:

Diabete mellito: Glicemia mattino a digiuno:
Zucchero totale 3.80 ‰; zucchero libero 3.80 ‰; zucchero combinato 0.00.
Due ore dopo l'iniezione di 10 u. di insulina (non si è somministrato alcun cibo):
Zucchero totale 3.67 ‰; zucchero libero 2.99 ‰; zucchero combinato 0.68 ‰.
In tutte le esperienze che ho fatto l'insulina ha agito in questo modo.

CONCLUSIONI GENERALI.

I dati di fatto posti in evidenza con queste esperienze, armonicamente coordinati con quelli che ora abbiamo sul significato biologico dello zucchero combinato alle globuline del sangue (glicoglobulina), ci permettono di ricostruire l'andamento dell'ipoglicemia insulinica.

Sotto l'azione dell'ormone pancreatico avviene nel sangue la rapida trasformazione dello zucchero libero in zucchero combinato: il prodotto della sintesi glicoglobulinica è fissato rapidamente nei tessuti determinando un vuoto nel sangue che man mano viene ricolmato dallo zucchero messo in circolo dal fegato mediante la scissione del glicogene. Quando l'insulina è in forte quantità la rapidità con cui avviene la fissazione nei tessuti è superiore alla rapidità con cui il glicogene epatico è mobilizzato, ne viene come conseguenza necessaria l'ipoglicemia. In questo caso la somministrazione *rapida e massiva* di zucchero impedisce l'insorgere della ipoglicemia, mentre la somministrazione frazionata e graduale non fa scomparire l'ipoglicemia, perchè lo zucchero mano mano che è somministrato subisce la trasformazione e la fissazione.

L'adrenalina e la puntura del 4° ventricolo, mobilizzando rapidamente il glicogene epatico, ristabiliscono l'equilibrio ed impediscono l'insorgere della ipoglicemia ovvero la fanno scomparire se è in atto, Negli animali in cui la riserva glicogenica è più scarsa, più facilmente si stabilisce l'ipoglicemia, negli animali in cui la riserva glicogenica è cospicua l'insorgenza della ipoglicemia è ostacolata.

L'insulina a piccole dosi agisce attivando la termogenesi ed il ricambio respiratorio (quindi la combustione dello zucchero): in queste condizioni si può avere una diminuzione dello zucchero contenuto nei muscoli senza che la glicemia sia modificata. A più forti dosi l'insulina agisce come più su abbiamo detto e si ha come conseguenza un forte accumulo di zucchero combinato nei muscoli. Pur non di meno la quantità totale dello zucchero non è aumentata, come potrebbe sembrare a prima vista. *E logicamente non deve essere aumentata.* La quantità *assoluta* di zucchero che scompare dal sangue durante la più cospicua ipoglicemia, è una quantità trascurabilissima (meno di 3 ctgr.) di fronte a quella che un coniglio di 1 kgr. deve consumare in due ore per il ricambio energetico. Il solo fatto che nei muscoli lo zucchero non si trova di-

minuito, malgrado il consumo che ne deve essere fatto durante le crisi convulsive, significa che vi deve essere un apporto di zucchero proveniente dal fegato per l'intermediario del sangue. *L'ipoglicemia,* ripetiamo ancora una volta, *avviene perchè la rapidità con cui lo zucchero è legato alle globuline e successivamente fissato dai muscoli, è maggiore della rapidità con cui il fegato riversa nel sangue il glucosio proveniente dalla scissione del glicogene.*

Nei muscoli, e nei tessuti in genere, sarebbe illogico ricercare un cospicuo aumento del glucosio: è invece di capitale importanza il dato di fatto che una forte percentuale di zucchero sotto l'azione dell'insulina, non si trova libero, ma combinato e scindibile solo con l'idrolisi (1).

Per noi, dunque, rimane sufficientemente spiegato in tutti i punti il meccanismo con il quale lo zucchero libero del sangue si abbassa fortemente sotto l'azione dell'insulina.

Per ciò che riguarda il significato biologico dello zucchero combinato rimandiamo ai nostri lavori.

Solo qui vogliamo ricordare che l'ipotesi che lo zucchero legato alle globuline sia la parte di zucchero utilizzabile dai tessuti prende sempre più consistenza dalla massa di dati di fatto raccolti in questi ultimi tempi, ed ha il crisma della verità considerando la peculiarità del meccanismo di azione dell'ormone pancreatico che è quello che promuove la utilizzazione degli idrati di carbonio nell'organismo.

* * *

I più vivi ringraziamenti al direttore prof. A. Zeri che mi ha guidato con competenza in queste ricerche.

Roma, giugno 1924.

II.

ISTITUTO PSICHIATRICO DI REGGIO EMILIA

L'azione dei succhi tiroidei sul feto e sull'utero gravido.

Dott. prof. GIACOMO PIGHINI.

Studiando sperimentalmente l'azione degli estratti ormonici della glandola tiroide sulle glandole sessuali e sul prodotto del concepimento, mi è occorso notare che, quando si eccede nella somministrazione del preparato, si provoca facilmente la morte del feto e l'aborto. Tale azione tossica degli estratti tiroidei sul feto essendo stata poco studiata sino ad ora, ho voluto approfondire con ricerche *ad laterem* anche questa parte del campo da me investigato. Ho usato allo scopo degli estratti in soluzione fisiologica di tiroidi di bue sminuzzata in un Latapie (un g circa di poltiglia estratta in 5 cmc di

(1) Si ricordi che essendo assodato che il glicogene muscolare diminuisce durante il trattamento insulinico, l'aumento dello zucchero che si scinde con l'idrolisi non può essere che a carico di quello legato alle globuline.

sol. fisiologica) e di fialette di endotiroidina dell'Istituto Sieroterapico Milanese, di cui ciascuna corrisponde all'estratto di g 0,21 di glandola fresca.

Il trattamento di animali — e dell'uomo — con estratti ormonici della glandola tiroide provoca significanti modificazioni nell'organismo. Tra le meno studiate fra queste sono le ripercussioni che ne subisce la crasi sanguigna nella sua composizione lipoidea, ed altri tessuti e glandole ad attivo ricambio lipoideo, quali le capsule surrenali e le glandole sessuali. Le mie ricerche in corso in proposito, e quelle, di recente pubblicate, fatte in collaborazione col dott. De Paoli (1), permettono di assodare che il trattamento prolungato con succhi tiroidei modifica profondamente il ricambio colesterino fosfatidico di tali tessuti, comportandosi la tiroidina, in dose accentuata, come uno di quei tossici verso cui l'organismo si difende con una maggior mobilizzazione di colesterina nel sangue (ad esempio, come la saponina e la tossina difterica, *Leupold*). Mentre in dosi moderate stimola ad un intenso ritmo funzionale le capsule e le glandole sessuali — provocando nelle capsule una iperproduzione di adrenalina, e nei testicoli e nelle ovaie una più sollecita maturazione sessuale rispetto ai controlli — in dose accentuata lede profondamente la compagine isto-chimica di tali organi: nelle capsule provoca un impoverimento, sino alla scomparsa, degli eteri colesterinici e dei fosfatidi della corticale, e una ipoadrenalinizzazione della midollare; nei testicoli e nelle ovaie una involuzione degenerativa degli elementi germinativi (linea seminale ed ovuli), che ha pure per esito finale l'impoverimento colesterino-lipoideo delle glandole.

Ciò constatato, non fa meraviglia che anche sui prodotti del concepimento la intossicazione tiroidea debba avere notevoli ripercussioni. Illustrerò a parte le influenze che il trattamento tiroidinico pare eserciti anche sulla determinazione del sesso. Qui prendo solo in considerazione gli effetti delle più forti dosi di succo tiroideo sugli animali in istato di gravidanza; effetti che si riassumono nella facilità del provocare la morte del feto, ed il successivo aborto.

Ho sperimentato su cavie, conigli e cagne gravide, in varie epoche di gestazione, sempre per iniezioni sottocutanee, e sempre cogli stessi risultati.

Dalle varie ricerche mi risulta questo: L'estratto ormonico di tiroide, iniettato sotto cute, agisce tossicamente sul feto, e tanto più intensamente quanto più questo è immaturo. Basta spesso, nelle cavie, una sola iniezione di 3-4 cmc di estratto fresco di tiroide (0,60-0,80 di glandola fresca) per uccidere feti di 2-4 cm di lunghezza; con due di tali iniezioni si ottiene quell'effetto in un'alta percentuale di casi; oltre la terza-quarta iniezione, nessun caso ha resistito, anche se la gravidanza era già molto inoltrata, con feti di 8-10 cm. Generalmente, in questi ultimi casi, si provoca anche l'aborto. L'embrione però, anche se a termine, è sempre espulso morto, cui segue l'espulsione della placenta senza traccia di emorragia. Se la gravidanza è incipiente,

(1) *Sui rapporti fra tiroide e ricambio colesterinico e fosfatidico del sangue, delle capsule, delle glandole sessuali.* Biochimica e terap. sperim., febbraio 1925.

invece, l'utero non si svuota subito dopo la morte del feto, ma può trattenerlo ancora per qualche tempo.

Nei conigli e nei cani si ha pure la morte del feto, ed in secondo tempo l'aborto. Molti di questi casi, che ci dovevano servire per lo studio dell'influenza dell'ormone tiroideo sul sesso e sulla costituzione dei nascituri, ci diedero interessanti risultati sotto questo altro punto di vista. Ad es., cagne iniettate di tiroidina durante il periodo di fregola e per qualche giorno ancora dopo l'accoppiamento col maschio, abortirono 40-45 giorni dopo che si era sospeso qualunque trattamento, con feti premorti certo da vario tempo. Coniglie trattate nello stesso modo, abortirono 20-25 giorni dopo la fecondazione, con feti di non più di 15-20 giorni d'età.

Tuttociò ribadisce il convincimento che la ipertiroidizzazione della madre provochi, se sufficentemente intensa, la morte del feto; e che questo, in secondo tempo, provochi l'aborto. L'ormone tiroideo non agirebbe come prodotto ecbolico, determinante cioè l'aborto per azione diretta sulla muscolatura dell'utero, ma piuttosto determinerebbe nell'organismo della madre delle condizioni abnormi per cui il trofismo fisiologico del feto non è più possibile, e ne segue la sua morte.

Abbiamo accennato sopra quali estese ripercussioni ha sulle varie glandole e tessuti la ipertiroidizzazione intensa: nelle cavie così trattate, ed abortenti, ritrovammo, all'esame istologico e chimico del sangue, delle capsule, delle ovaie, le più accentuate alterazioni: aumento notevole di colesterina nel sangue, sparizione degli eteri colesterinici e scarsità estrema di fosfatidi nella corteccia capsulare, assenza di adrenalina (cellule cromizzabili) nella midollare. Nelle ovaie, sparizione pressochè completa dei lipoidi. Conoscendosi gli stretti legami che esistono fra capsule, ovaie e feto, non è a meravigliare se in queste condizioni abnormi il feto sia dovuto necessariamente andare incontro alla morte. Altra riprova che tale morte risponda ad una condizione abnorme intossicativa dell'organismo materno è nel fatto che, in certi casi, essendosi ecceduto nella ipertiroidizzazione — specie col succo fresco — si ebbe anche la morte della madre; oppure questa ha abortito, poi, il giorno stesso od il seguente, è morta, ed all'autopsia trovammo sempre gli stessi reperti.

Il prevalere eccessivo degli ormoni tiroidei turba profondamente l'equilibrio chimico-funzionale dell'organismo, ed ha vaste ripercussioni su molti tessuti deputati alle più vitali funzioni. Abbiamo visto le modificazioni che subisce il ricambio colesterinico-fosfatidico del sangue, delle capsule, delle glandole sessuali: le variazioni dell'adrenalina nella midollare capsulare e, di conseguenza, nel circolo. Ricerche in corso mostrano inoltre — confermando in parte constatazioni già fatte da Hoskins, Herring, Kojima — che nell'ipertiroidismo sperimentale si ha ipertrofia del cuore e del pancreas, con iperplasia in quest'ultimo delle aree di Langherhans. Tutto ciò altera profondamente il trofismo interno dei tessuti, il che si ripercuote sui succhi che debbono nutrire il feto. Aggiungi l'azione diretta degli ormoni tiroidei sul feto stesso, che se possono agire come stimolanti allo sviluppo in minima dose,

riescono dannosi in dose eccessiva. Già Hoskins aveva notato che i nati da cavie ipertiroidizzate sono più gracili e mostrano iperplasia del timo ed ipoplasia delle surrenali; e Pende afferma, nel suo trattato, di aver egli stesso constatato che la somministrazione di sostanza tiroidea a gatte gravide produce spesso la nascita prematura di feti assai denutriti e non vitali.

Mi sono proposto con questa nota di approfondire un po' più le scarse conoscenze che sin qui si avevano sulla speciale azione nociva della intensa ipertiroidizzazione sovra i prodotti del concepimento, e metterle in rapporto con quanto si va apprendendo, anche per nostre recenti ricerche, intorno alle estese modificazioni subìte dall'organismo nella intossicazione da succhi tiroidei.

Quali effetti abbia tale intossicazione sulla donna gravida e sul feto, e quali eventuali applicazioni pratiche si possano da ciò derivare, è da esperimentarsi con prudenza.

Gennaio, 1925.

III.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA.
Direttore: Prof. V. ASCOLI

Le modificazioni del sangue nella radioterapia della tiroide e dell'ipofisi.

Dott.ssa ISABELLA MEO-COLOMBO.

Mentre numerose sono le ricerche e gli studi sulle modificazioni del sangue, irradiando direttamente gli organi emopoietici, scarse, anzi, pressochè mancanti sono le ricerche intese a studiare le modificazioni del sangue dopo l'irradiazione delle ghiandole endocrine.

I rapporti tra ghiandole endocrine ed elementi del sangue sono noti e non passa giorno che nuovi elementi non si aggiungano a questo interessante capitolo che interessa il fisiologo e il patologo.

La maggior parte delle esperienze condotte in questo argomento riguardano l'asportazione cruenta dell'organo o la somministrazione di estratti o principî attivi dell'organo stesso; *noi abbiamo però nei raggi X un mezzo capace di influire direttamente sulle ghiandole stesse in esame non solo nel senso di una distruzione cellulare degli elementi che la compongono, ma anche nel senso di un possibile radio eccitamento.*

Le ghiandole endocrine da prendere in considerazione sono il gruppo: *timo, tiro-paratiroide, i surreni, l'ipofisi,* le ghiandole genitali: *testicolo* ed *ovaio,* ghiandole a cui va ristretto il concetto di ghiandole a secrezione interna escludendo altri organi e tessuti (milza, ghiandole, tessuti in genere) a cui alcuni vorrebbero estendere il concetto suddetto.

La divisione dei principî attivi delle ghiandole endocrine in *harmozoni* (= io governo) regolatori dello sviluppo e della crescenza, ed *ormoni* (= io eccito) con azione eccitante o rallentatrice, è senza dubbio schematica. *L'azione degli ormoni* può essere *diretta sulle cellule* (azione dell'infundibulina sulle fibre muscolari liscie) o *indiretta sul sistema nervoso* (adrenalina che agisce solo sulle cellule fornite di terminazioni simpatiche) o *diretta e indiretta* (ormoni tiroidei e genitali) nello stesso tempo, ma secondo alcuni la correlazione fra i vari tessuti più che per via umorale si compirebbe costantemente attraverso il sistema nervoso onde sono stati distinti *ormoni simpatico-tropi* (tipo adrenalina) e *parasimpatico-tropi* (ormoni tiroidei; ipofisari anche simpaticotropi).

Le suddivisioni riguardano secondo altri piuttosto il posto rispetto al metabolismo: e si distinguono *ghiandole ad azione accelerante collegate col simpatico catabolico* (tiroide, lobo posteriore dell'ipofisi, tessuto cromaffine), *ghiandole ad azione ritardante* (paratiroidi, lobo anteriore dell'ipofisi, corteccia surrenale, ghiandole interstiziali).

L'azione delle varie ghiandole è solo schematicamente da considerare isolata data la correlazione tra le varie ghiandole stesse.

L'azione delle varie ghiandole sul sangue è varia: sull'*emoglobina, sul numero dei globuli rossi e bianchi;* sulla *formula ematologica*, sulle *piastrine;* ma oltre quest'azione sulla composizione del sangue che vogliamo qui prendere in considerazione, l'azione del sistema endocrino si estende anche alla *distribuzione sanguigna,* alle modificazioni di *coagulabilità* (aumento per gli ormoni tiroidei e ipofisari, diminuzione per gli ormoni del corpo luteo); indirettamente alla *transudazione plasmatica, alla concentrazione,* ecc.

Schematicamente possiamo distinguere:

Ormoni tiroidei: Azione *stimolante* sul *tessuto linfopoietico* (linfocitosi, mononucleosi, scarsa polinucleosi nell'ipertiroidismo) sulla produzione di *emoglobina* e *globuli rossi.*

Ormoni ovarici: Ad azione analoga specie in rapporto all'*emoglobina* (clorosi).

Ormoni timici e *ormoni ipofisari*: Ad *azione analoga ai tiroidei.*

Ormoni surrenali (midollari): Ad azione, sembra almeno, *antagonista ai precedenti favorendo la polinucleosi neutrofila e la distruzione dei globuli rossi con diminuzione degli eosinofili e linfociti.*

L'influenza delle varie ghiandole endocrine sulla composizione del sangue è stata studiata non solo in casi di deficienza o di iperfunzione nell'uomo, ma anche sperimentalmente sia coll'ablazione chirurgica sia con la somministrazione di preparati ghiandolari per quanto i risultati in questo caso vadano discussi e analizzati.

Prenderemo in considerazione essenzialmente la tiroide e l'ipofisi.

Tiroide. — Negli individui *mixedematosi* le ricerche di Vaquez, Murray, Labbé, Esser, Deutsch, ecc., hanno dimostrato che l'*emoglobina è diminuita,* e che anche quando le condizioni generali sotto le cure migliorano persiste un certo grado di abbassamento del tasso emoglobinico. Queste ricerche coinci-

dono con i risultati ottenuti negli *animali tireidectomizzati* i quali presentano *diminuzione costante dell'emoglobina e diminuzione dei globuli rossi.*

Kraepelin e Vaquez hanno segnalato l'*aumento del diametro dei globuli rossi* nel *mixedema* ed hanno visto inoltre che tale diametro diminuisce durante la cura. Vaquez in parecchi casi ha anche segnalato la presenza di *emazie nucleate* il che sarebbe, secondo Hayem, la caratteristica di uno stato infantile del sangue.

Negli animali sottoposti all'azione di *estratti tiroidei* le ricerche di Lepine, Paron, Wonner, hanno dimostrato un *aumento del numero dei globuli rossi*: nel gozzo esoftalmico però la maggioranza degli autori hanno trovato scarse variazioni per quel che riguarda i globuli rossi.

Per i *globuli bianchi* Mendel, Schotten, Murray, hanno riscontrato, nei *mixedematosi, leucocitosi con formula normale;* Vaquez, Labbè, ecc., un *lieve aumento degli eosinofili,* mentre, secondo Kocher, nel *mixedema* esiste *leucopenia con mononucleosi* relativa o assoluta come nel gozzo esoftalmico: questo reperto con diminuzione dei neutrofili è stato confermato da Bence, Engel, Falta, Deutsch. Dopo l'*estirpazione sperimentale della tiroide* i più hanno trovato invece una *leucocitosi.* Con la somministrazione di estratti tiroidei Lepine ha riscontrato costantemente leucocitosi, ma i risultati di altri sono discordi.

Nel *morbo di Basedow* le più antiche ricerche mostrano un'*anemia.* Secondo Immermann *morbo di Basedow* e *clorosi* si trovano spesso in combinazione e mentre alcuni autori sono d'accordo con l'Immermann nell'ammettere un *rapporto tra Basedow e clorosi* altri (Buschan) ammettono che tale rapporto manchi completamente, essendo l'anemia del Basedow un'anemia secondaria.

Più tardi s'è visto che nel Basedow l'anemia non è costante, poichè in casi di intenso pallore o di profondo deperimento generale, in cui l'anemia potrebbe ammettersi prescindendo dall'esame del sangue, questo può dare risultati perfettamente normali (Oppenheimer, Müller, Scholz, Kocher, Mackenzie, Türck, Naegeli). In alcuni casi, tuttavia, l'anemia può essere tanto grave da assumere i caratteri dell'anemia perniciosa (Neusser). Come l'anemia, può trovarsi, nel Basedow, una *poliglobulia* (Humphry, Sattler, Stark).

Maggiormente interessanti sono, nel Basedow, le *variazioni dei globuli bianchi.* Già nel 1906 le ricerche di Miesovicz e di Ciuffrini mostrarono un *aumento dei mononucleari medii e grandi* mentre i *polinucleari* erano *diminuiti.* Ricerche di Caro dimostrarono aumento dei *linfociti.* Kocher in 106 casi di morbo di Basedow constatò, accanto ad un numero normale di globuli rossi, una *diminuzione nel numero dei globuli bianchi* (3700-5000). La riduzione dei leucociti era a carico dei polinucleari (fino al 35 %) mentre i *linfociti erano aumentati.*

A tali alterazioni del sangue, riscontrate costantemente, Kocher dette grande valore diagnostico specie per i Basedow frusti.

La leucopenia però se da molti è osservata come sintomo costante (Kocher, Turin, Roth, Kurlow, Ciuffini, Müller, Merone, Michalajow, ecc.), può

mancare in alcuni casi (Klose, Lampé e Liesegang, Bühler, ecc.), e, raramente, può essere sostituita da leucocitosi (Barchardt, Roth, Ledoux).

Molto maggiore è il valore della linfocitosi. Che nel Basedow si trovi linfocitosi assoluta o relativa è dimostrato da numerose ricerche di Kocher, Sudeck, Caro, Michalajow, Bühler, Kappis, Turin, Stark, ecc.; ma non si trova in tutti i casi (Carpi, Ledoux, Borchardt, E. Meyer); ed è in taluni casi positivi molto poco accentuata.

Secondo alcuni nel Basedow si ha un aumento delle forme di passaggio (Borchardt, Caro); secondo altri si ha una mononucleosi (Caro, Gordon, Jagis, Morone, Ciuffrini). Roth nei processi febbrili dei basedowiani ha constatato una diminuzione della linfocitosi con persistenza della mononucleosi.

Considerando la guarigione s'è visto che nei casi guariti con l'asportazione chirurgica, le alterazioni sanguigne persistono, nei casi di guarigione spontanea il sangue riacquista i caratteri normali. La somministrazione di sostanza tiroidea apporta nell'uomo e negli animali da esperimento una linfocitosi.

Quale è la genesi di tale linfocitosi? Kocher, Turin ammettono che il secreto tiroideo stimoli gli organi linfatici ad una maggior produzione di linfociti. Klose, Lampé e Liesegang, Koch, Coenen, Schuhmacher e Roth, Capellz e Beyer riconoscono il timo come il fattore principale della linfocitosi. Secondo Bergel la linfocitosi è un sintomo di reazione dell'organismo ai fermenti emolitico e lipolitico che fuoriescono dalla milza e dalle glandole linfatiche. Ma poichè la linfocitosi si riscontra in svariatissimi altri stati e malattie, Chwosteck pensa che essa sia un sintomo particolare di un'abnorme stigmata costituzionale. Un sostegno a tale ipotesi è dato dal fatto che la linfocitosi è normale nei bambini; che negli stati degenerativi accanto alla linfocitosi è persistente spesso la presenza di altre manifestazioni infantili. Un'altra conferma è data dal fatto che tale alterazione del sangue si ha nelle affezioni in cui ha gran valore la speciale costituzione, come nel diabete, nell'adiposità, nella clorosi, ecc., nelle malattie delle glandole a secrezione interna, nelle neurosi e nelle psicosi con una frequenza quasi uguale a quella del morbo di Basedow.

Alcuni hanno attribuito alla frequente coesistenza dello stato timo-linfatico la causa della linfocitosi del Basedow, ma si tratta in tali casi di una semplice coincidenza (Chwosteck, ecc.).

Alcuni casi di morbo di Basedow si accompagnano ad eosinofilia fino all'8 per cento (Zappert).

In complesso la tiroide è dotata di una reale influenza sul sangue. È tuttavia incerto se il secreto tiroideo agisca direttamente sul processo emopoietico o se influenzi la nutrizione o se abbia infine il potere di neutralizzare dei veleni che turbano l'emopoiesi.

Per quel che riguarda la coagulabilità del sangue i più ammettono che nella insufficienza tiroidea la tendenza alle emorragie sia indice di una minore coagulabilità: i risultati dell'opoterapia tiroidea negli stati emofillici, sostenuti da Labbé, conforterebbero questa ipotesi. Tuttavia i risultati sono discordi. Con le variazioni di coagulabilità stanno in rapporto le variazioni di resistenza globulare (diminuzione) dopo l'asportazione della tiroide.

Ipofisi. — I documenti relativi all'azione dell'ipofisi sul sangue comprendono gli esami ematologici eseguiti negli acromegalici e le ricerche sperimentali.

Sabrazèes e Bonnes hanno riscontrato in un caso di acromegalia diminuzione dell'emoglobina, leucocitosi e linfocitosi relativa e assoluta, in un altro caso l'emoglobina ed i globuli rossi erano in quantità superiori alla norma, la linfocitosi marcata; i polinucleari ridotti di numero. Zinmetzki in 3 acromegalici ha osservato un numero normale di globuli rossi, qualche eritroblasto, un numero di leucociti normale, un aumento dei linfociti e degli eosinofili. Borchardt, Meyer hanno riscontrato nell'acromegalia e nei tumori dell'ipofisi una linfocitosi. Naegeli in 2 casi di acromegalia ha riscontrato emoglobina e globuli rossi in quantità superiore alla norma. Non variazioni quantitative dei globuli bianchi, eosinofilia e monocitosi nella formula. Falta non rileva, nell'acromegalia, che una lieve eosinofilìa ed una diminuzione di emoglobina.

In un caso di obesità ipofisaria in una donna di 38 anni, Naegeli trovò aumentata l'emoglobina, aumentati i globuli bianchi con diminuzione dei linfociti e microcitosi. Falta, Borchardt in casi di distrofia adiposo-genitale riscontrarono un'anemia spiccata, una leucopenia con linfocitosi.

Le *modificazioni del sangue e degli organi emopoietici per azione degli estratti ipofisari sono poco precisate.* Secondo Falta, Bertelli e Schweger l'iniezione di estratto posteriore determina prima aumento notevole di eritrociti e leucopenia con mononucleosi ed iponeutrofilia, in secondo tempo diminuzione degli eritrociti, iperleucocitosi con iperneutrofilia, diminuzione o scomparsa degli eosinofili. Secondo Austoni e Tedeschi si ha diminuzione dell'emoglobina. Delille ed Ollino ammettono che l'estratto ipofisario possegga un'influenza eccitatrice sugli organi emopoietici; Pende in animali giovani non ha potuto confermare tale ipotesi. Le ricerche sperimentali di Weil e Boyé hanno messo in evidenza l'azione antagonista dei due lobi ipofisari sulla coagulazione del sangue (accellerante il lobo posteriore, ritardante il lobo anteriore) che secondo altri (Stondsinky) non esiste in quanto, pur incostante tutta la ghiandola agisce come il lobo posteriore. Questa proprietà accelerante la coagulazione è stata sfruttata in terapia da Rost (emottisi).

Le modificazioni del sangue per mezzo della radioterapia sono state studiate da numerosi autori (Beinchke 1904, Krause, Ziegler, Melchner, Mosse, Aubertin e Beaujard, Benjamin, Von Rense, Sluka, Schwartz, ecc.). Il più recente lavoro sull'argomento, e che riassumiamo perchè completo, è di La Cassagne e Lavedan. Tali autori ne campo sperimentale, dopo molti anni di studio, giungono a conclusioni che confrontano con quelle dei principali studi sull'argomento.

I. — Modificazioni del sangue per quanto concerne i leucociti.

a) *Variazioni numeriche.* — Tecnica (animale da esperimento: coniglio). Distanza focale 50 centimetri, tensione corrispondente a 40 cm. di S. E. 3 M. A. filtro da 5 mm. di Al e 0.5 mm. di Zn, durata delle irradiazioni da due a quattro ore.

Le cifre leucocitarie normali del coniglio sono, secondo i suddetti autori, in media: 10000 leucociti (40 polinucleari neutrofili, 52 linfociti, 8 monociti grandi %); però è da notare che gli autori tedeschi, e le nostre osservazioni personali in proposito sono d'accordo con essi, danno una media di leucociti 7500 (polin. neutr. 50, eos. 1, linfociti grandi e piccoli 48, monociti 0,50, forme di passaggio 0,50 %).

Con numerosi esperimenti La Cassagne e Lavedan ottengono immediatamente leucopenia che può constatarsi già durante l'irradiazione stessa in una irradiazione prolungata, o subito dopo se l'irradiazione è stata breve. Il numero dei leucociti può arrivare a 2000 e la formula può essere quasi normale. Per gli autori tale leucopenia è attribuibile ad una alterata distribuzione dei leucociti nell'organismo e non ad una vera riduzione numerica di essi. Dopo qualche ora si passa dalla leucopenia alla iperleucocitosi scoperta da Aubertin e Beaujard. Dopo 24 h si contano circa 12000 leucociti con una formula di: pol. N. 95, linf. 3, mon. 2; al 2° giorno si manifesta una nuova leucopenia (1800); al 3° giorno si hanno 500 leucociti; al 4° giorno inizia l'aumento dei leucociti (1500); nel 5° giorno sono 3000 (40 pol. n., 20 lin., 40 mon.); all'8° giorno 10000 (pol. 40, lin. 50, mon. 10).

Quale sorte subiscono per l'irradiazione i leucociti?

I leucociti in vitro resistono a dosi superiori a quelle che determinano leucopenia in vivo; per comprendere la loro scomparsa postroentgeniana nel sangue occorre fare delle considerazioni istofisiologiche. I globuli bianchi generati dagli organi emopoietici passano nel sangue, vanno nei vari territori dell'organismo. I polinucleati, usciti per diapedesi dal circolo, sono consumati dai tessuti. Anche i linfotici migrano nei tessuti connettivi e nei liquidi interstiziali dove subiscono degli adattamenti. Se si ammette che per effetto dell'irradiazione si sospende la produzione dei globuli bianchi negli organi emopoietici si comprende come non essendo, i leucociti distrutti, sostituiti da altri leucociti, debba aversi leucopenia fino a che (dal 3° giorno in poi) si inizia la riproduzione sanguigna. L'aumento dei grandi mononucleati che si nota (aumento relativo), è dovuto, secondo gli autori, al fatto che essi sono molto resistenti all'azione dei raggi, e non sono come gli altri leucociti migranti fuori del sangue circolante. È da ricordare che per molti ematologi i mononucleati sono cellule endoteliali desquamate che compiono in circolo il loro ciclo evolutivo.

b) *Modificazioni degli organi leucopoietici.* — Già dopo qualche ora e per dosi deboli i nuclei delle cellule linfoidi sono in degenerazione, e dopo 24 la maggior parte di tali cellule (nei follicoli gangliari, splenici, del tubo digerente, della zona corticale del timo, ecc.), è in necrobiosi. Al 2° giorno i detriti delle cellule morte sono fagocitati ed eliminati dai macrofagi dalle cellule del reticolo e da polinucleari che vi sono giunti per diapedesi; al 3° giorno gli elementi cellulari sono scomparsi e i gangli sono ridotti al loro stroma connettivale e il timo al suo stroma epiteliale. Già al 4° giorno iniziano i processi di rigenerazione che all'8° giorno sono ultimati.

Negli organi mieloidi le alterazioni sono meno precoci.

Dopo 24 ore nel midollo si vedono numerosi mieloblasti e mielociti in degenerazione. I nuclei dei megacariociti sono in picnosi.

Nei giorni seguenti diminuiscono i polinucleati. Al 3° giorno le maglie del midollo sono vuote, essendo distrutti gli elementi germinativi ed ultimata la emigrazione dei polinucleati. Al 4° giorno lentamente inizia la riparazione del tessuto mieloide ed all'8° giorno è già molto avanzata.

II. — Modificazioni del sangue per quanto concerne i globuli rossi.

La eritropoiesi, similmente alla leucopoiesi, è anch'essa colpita. Per l'irradiazione si ha degenerazione degli eritroblasti, spopolamento di tutti gli elementi cellulari emopoietici bianchi e rossi. È anche possibile che i raggi determinino un acceleramento della evoluzione di un gran numero degli eritroblasti che spiega la lieve iperglobulia postroentgeniana (nello stesso modo come la maturazione dei mielociti e l'emigrazione dei polinucleati spiega la iperpolinucleosi). Al 3° giorno le cellule depositate all'eritropoiesi sono scomparse; al 4° giorno inizia un'accentuata rigenerazione.

Alla distruzione delle cellule formatrici non corrisponde, di solito, una importante riduzione degli elementi rossi circolanti. Gli AA. pensano che normalmente i globuli rossi soggiornino nel sangue e ne escano solo per accidenti. La vitalità funzionale di essi si aggira intorno ai 30 giorni.

III. — Modificazioni del sangue per quanto concerne le piastrine.

Dopo l'irradiazione le piastrine diminuiscono: al 3° giorno sono circa 20000. Al 4° giorno inizia l'aumento. Insieme con la trombopenia si ha ritardo della coagulazione (da 10 a 15-20 minuti).

Il dott. Dazzi recentemente (*Radiologia Medica,* 1924, fasc. IX) ha studiato le modificazioni ematologiche (globuli rossi, globuli bianchi, emazie granulose, formula leucocitaria, schema di Arneth) che è possibile ottenere irradiando la milza con dosi minime, e con dosi terapeutiche (piccole e medie).

Il campo di ricerche vasto ed interessante lo ha condotto a concludere per una mancanza di azione sul sangue da parte delle dosi minime; mentre per le altre dosi ottiene i seguenti risultati:

1) Una transitoria ipoleucocitosi immediata e seguita da iperleucocitosi (e che sarebbe, secondo l'autore, il segno di uno squilibrio umorale in rapporto alla radiocitolisi).

2) Una ipoleucocitosi secondaria progressiva e stabile, la cui intensità varia con le dosi attive impiegate, accompagnata da spostamento a sinistra dello schema di Arneth.

3) Aumento spiccato del numero delle emazie granulose, modico aumento dei globuli rossi, da interpetrarsi probabilmente come stimolazione degli organi eritropoietici secondaria all'azione dannosa delle radiazioni sui globuli rossi della milza.

RICERCHE PERSONALI.

Le nostre esperienze si sono svolte *sottoponendo all'irradiazione della tiroide e dell'ipofisi individui normali, basedowiani, acromegalici, animali da esperimento* (cani, conigli), e studiando le alterazioni del sangue prodotte dalle irradiazioni, sia durante l'irradiazione, sia subito dopo, sia a distanza di tempo di ora in ora seguendo il comportamento fino a 24, 36, 48 ore, e dopo parecchi giorni (10-20).

Le irradiazioni sono state applicate dal prof. Milani nel gabinetto Radiologico della Clinica Medica, e come *tecnica d'irradiazione* s'è mantenuto, possibilmente, uguale la distanza focale (23 cm.), e uguale l'ampiezza del campo d'irradiazione lavorando con tubi di Coolidge 28, 32, 35 cm. S. E. con 1, 3, 5 mm. di alluminio, od anche senza filtro (animali) con 1-2 M. A. nel tubo e irradiando per 3-4 minuti primi in caso di tenui dosi (tiroide) e con un milliamperaggio ridotto nel tubo; e per 10 minuti o più (fino ad un'ora) per l'ipofisi).

Lo studio del sangue s'è rivolto *all'emoglobina,* ai *globuli rossi,* ai *leucociti* (quantità e formola); nei conigli sottoposti all'irradiazione dell'ipofisi è stato studiato anche il comportamento della *coagulazione* (tempo di emorragia, tempo di formazione del coagulo, numero delle piastrine). Negli stessi animali con piccole costotomie (come si dirà in appresso) si è seguito anche il comportamento del midollo osseo contemporaneamente al sangue.

I. — Modificazioni quantitative.

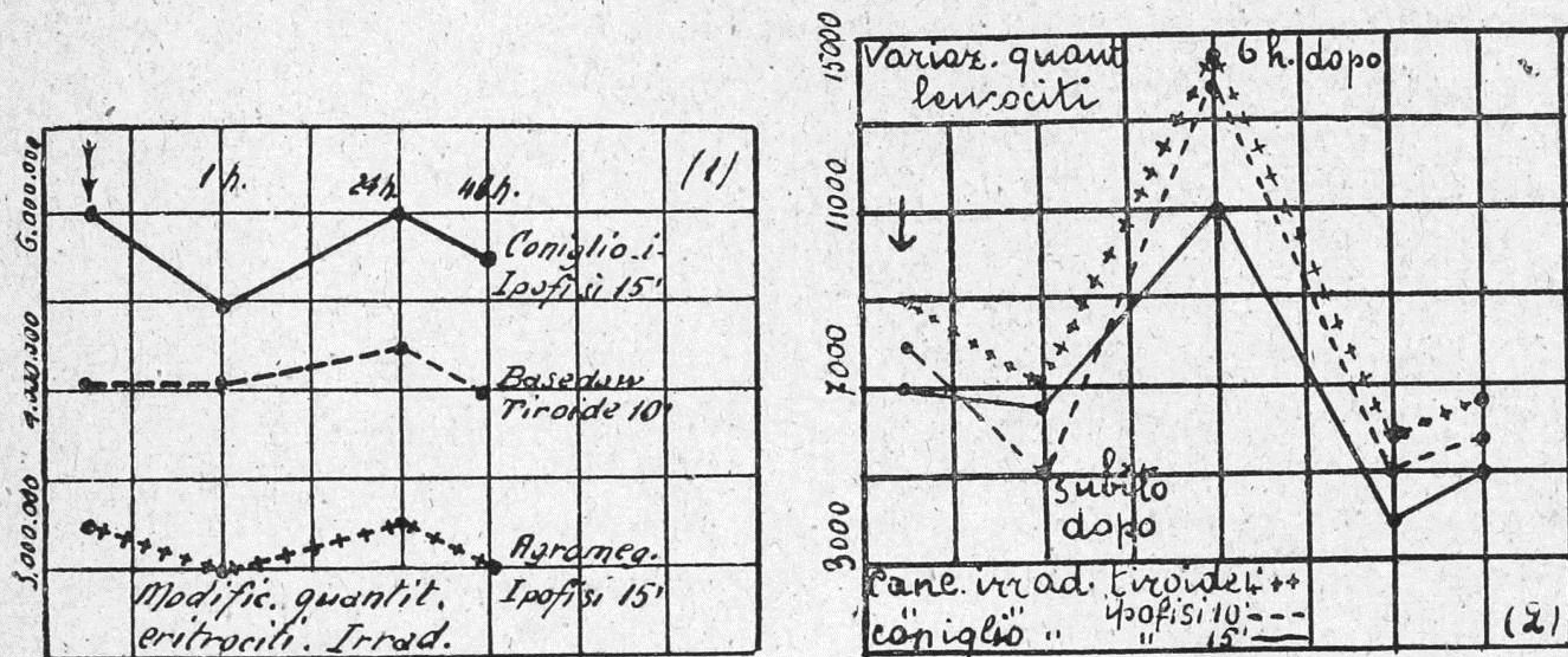
Complessivamente può dirsi che le variazioni quantitative dell'emoglobina sono state trascurabili sia nei soggetti normali sottoposti all'irradiazione della tiroide e dell'ipofisi, sia nei basedowiani sottoposti all'irradiazione della tiroide (4 o 10 minuti) che negli acromegalici sottoposti all'irradiazione dell'ipofisi (10, 15, 30 minuti per volta) e negli animali da esperimento sottoposti all'irradiazione della tiroide e dell'ipofisi (4' 10' tiroide; 30' 60' ipofisi).

Lo stesso può dirsi per i globuli rossi poichè in tutti i suddetti casi le variazioni di essi sono state minime; in genere dopo l'irradiazione si ha subito una lieve diminuzione e poi un aumento di modico grado (v. graf. 1) contemporaneo all'aumento dei leucociti.

Le modificazioni quantitative dei leucociti non hanno dimostrato, anche a distanza di giorni, differenze sostanziali nè a seconda della ghiandola irradiata nè del tempo dell'irradiazione impiegato.

In ogni caso s'è avuto leucocitosi seguita da leucopenia. Dalle grafiche (v. graf. 2) può vedersi, ad esempio, come irradiando la tiroide e l'ipofisi per 10' e la tiroide per 4' la leucocitosi iniziale e la leucopenia consecutiva si mantengono presso a poco negli stessi limiti. È interessante osservare che è possibile, esaminando il sangue alla fine dell'irradiazione o durante l'irradiazione stessa, se questa è prolungata, colpire una breve fase leucopenica che precede la leucocitosi caratteristica e per la tiroide è importante notare come l'eccitazione sia confermata dall'aumento della glicemia.

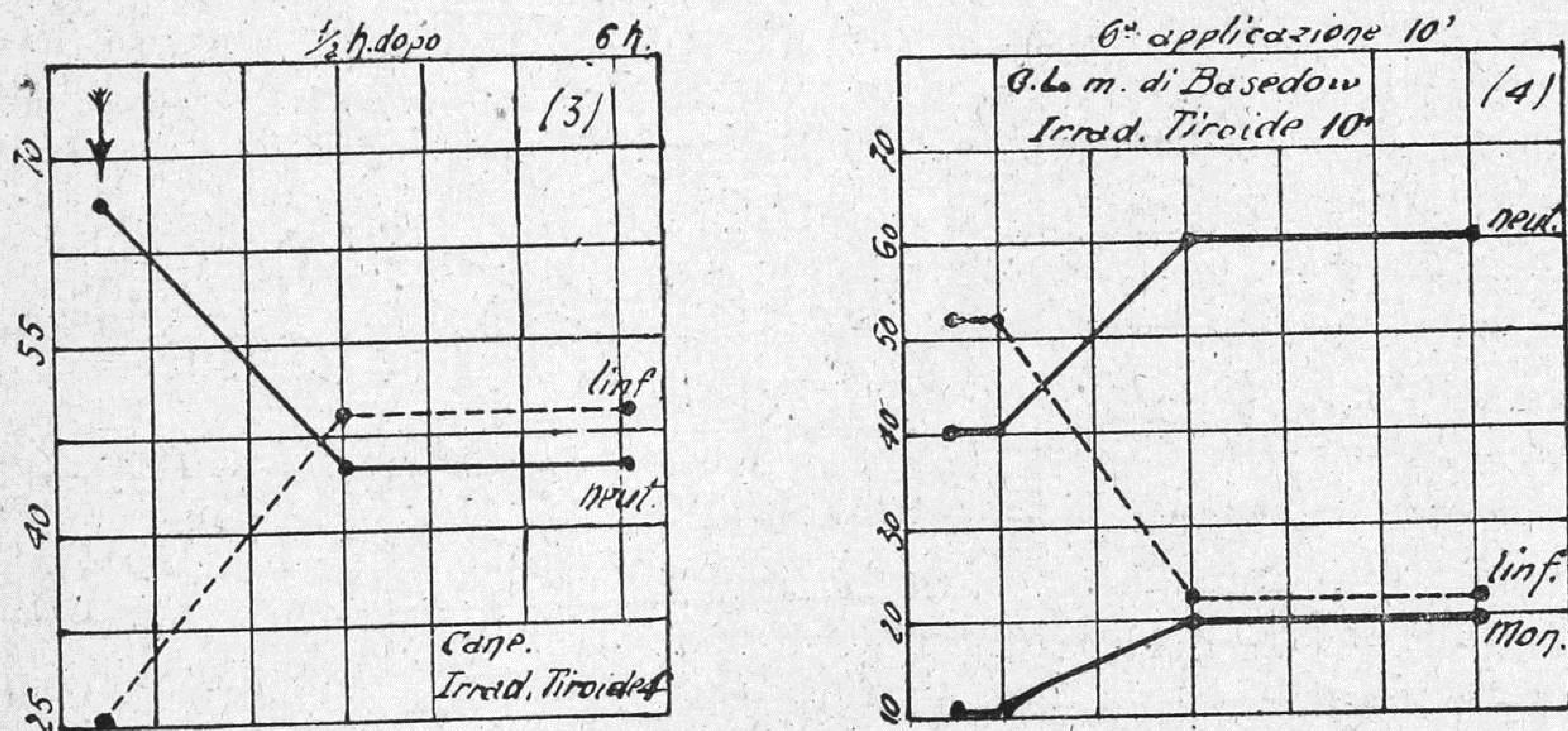
Modificazioni quantitative delle piastrine non si osservano nell'irradiazione della tiroide, diremo appresso di quelle modificazioni che si riscontrano irradiando l'ipofisi.



II. — Modificazioni qualitative dei leucociti.

Le modificazioni qualitative prodotte dalle irradiazioni sono, senza dubbio, più interessanti.

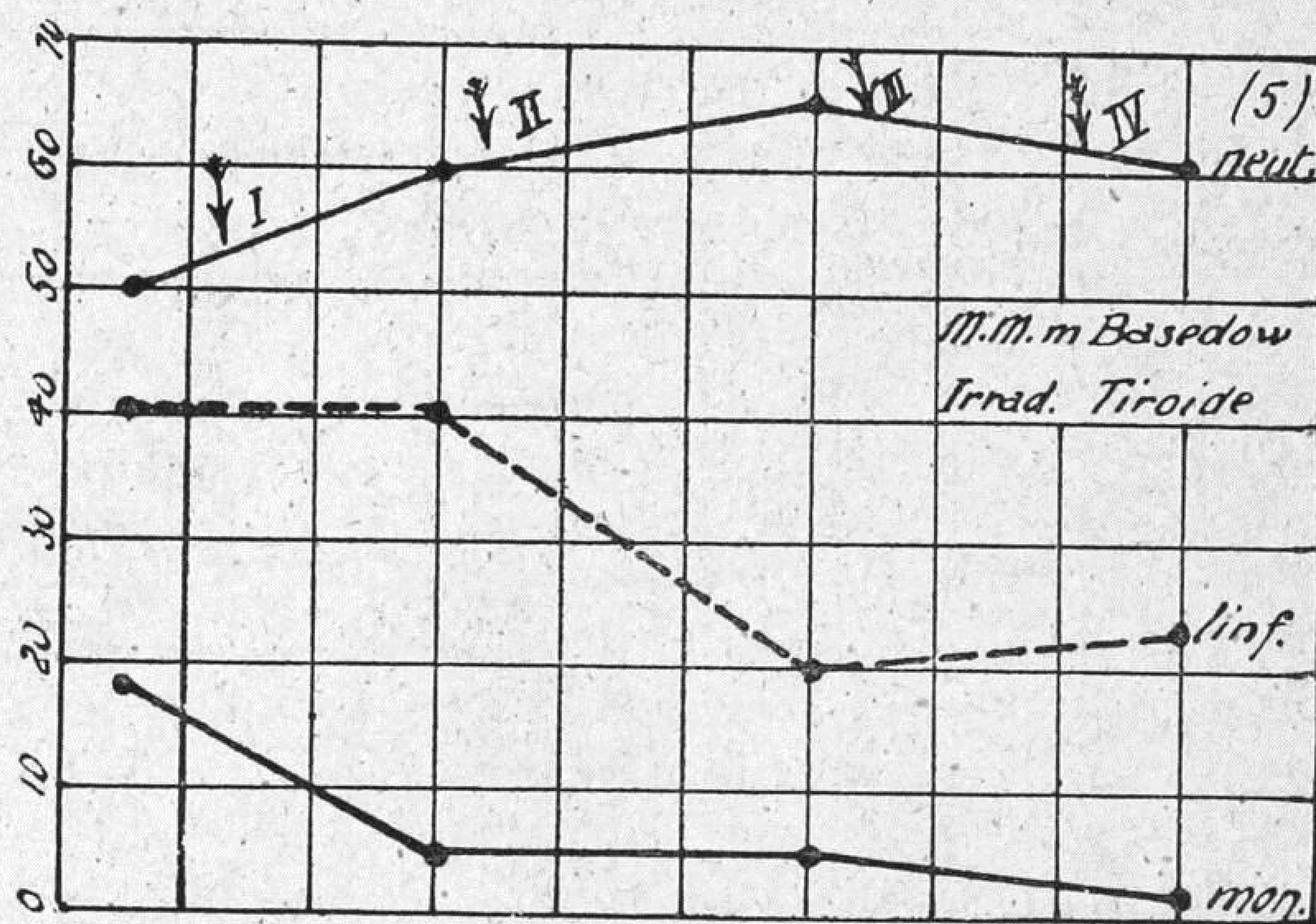
I. *Modificazioni qualitative dei globuli bianchi per irradiazioni della tiroide.* — Le ricerche più interessanti di questo gruppo riguardano anzitutto gli *animali da esperimento* (cani) nei quali s'è irradiata la tiroide a tenue dose (4') allo scopo di esercitare un'azione a tipo eccitante; contemporaneamente, infatti, alle variazioni (aumento) della glicemia noi abbiamo costantemente riscontrato che la leucocitosi consecutiva alla irradiazione è essenzial-



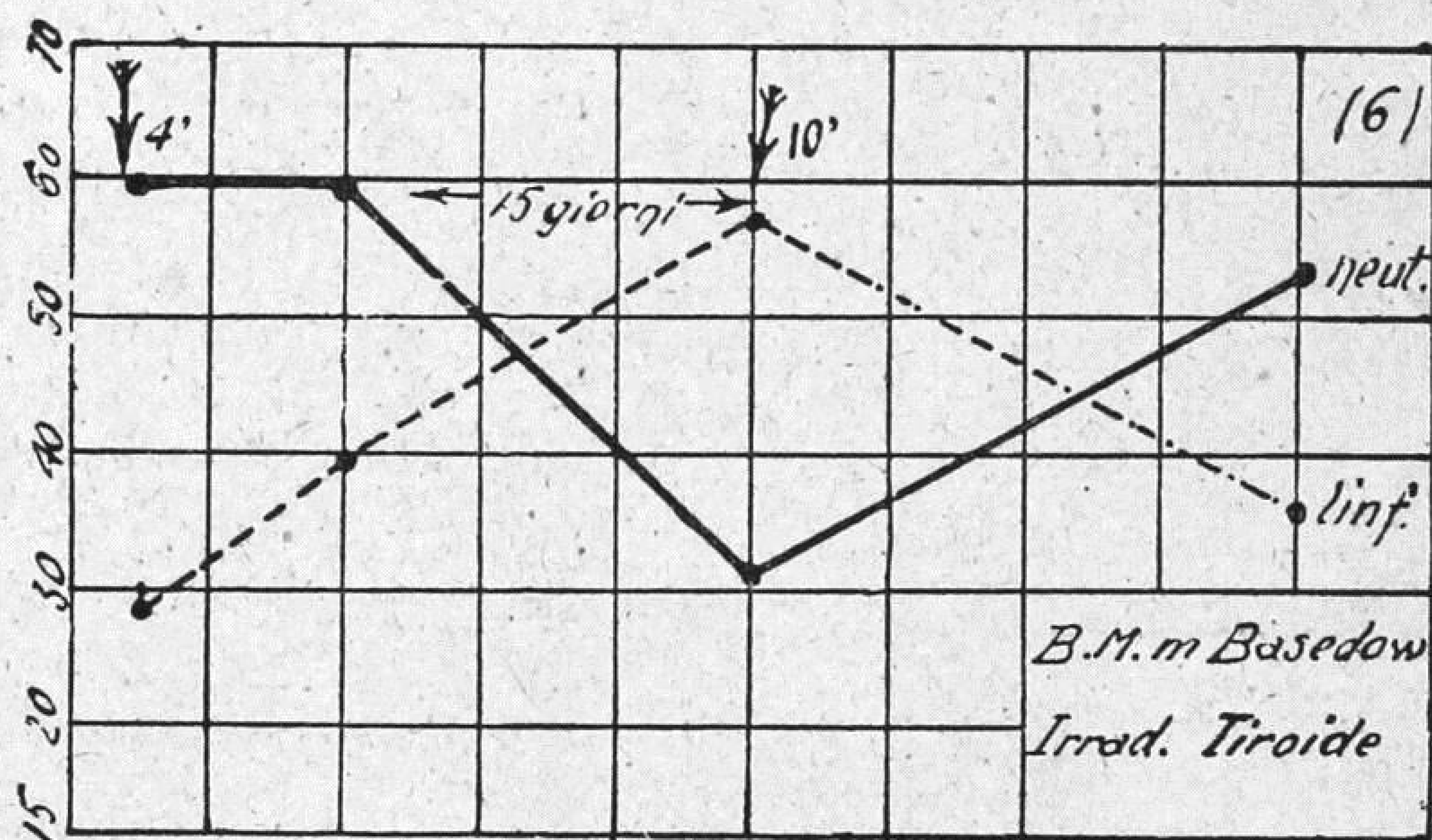
mente una linfocitosi relativa, tanto che dopo una o due ore le curve dei polinucleati e dei linfociti si incrociavano fino ad un'inversione della formula stessa (graf. 3). I monociti e gli eosinofili subiscono oscillazioni variabili; in genere esiste lieve aumento degli eosinofili. I risultati, tuttavia, dal punto di vista ematologico non sono costanti: anche usando la stessa tecnica può aversi a seconda di determinate condizioni di esperimento neutrofilia e linfope-

nia come per irradiazioni a forti dosi e la linfopenia persiste a lungo. Ma è interessante notare come in questi casi le oscillazioni della glicemia sono scarse variabili e non decisive.

Nei malati di *morbo di Basedow* esistono variazioni dei globuli bianchi interessanti e riferibili senz'altro all'irradiazione: altri mezzi di cura quali, ad esempio, la diatermia, non hanno determinato affatto variazioni conclusive.



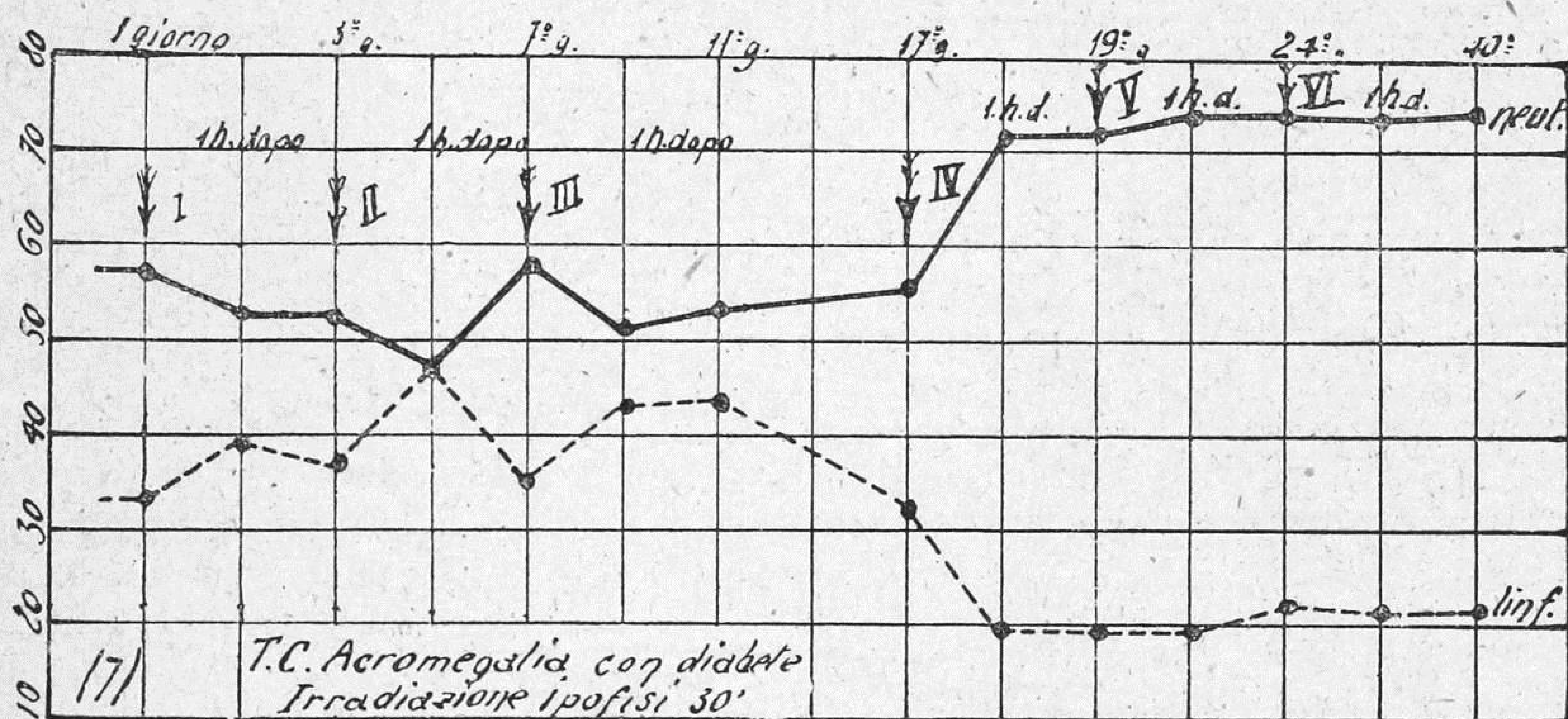
La linfocitosi che accompagna il Basedow cede progressivamente sotto l'irradiazione (10' per campo 28-32 cm. di S. E. 3-5 mm. Al. 2 M. A.) fino ad aversi un incrocio delle curve ed un'inversione della formula (graf. 4) se la linfocitosi superava la cifra proporzionale dei polinucleati. Cede progressivamente sotto la cura la monocitosi (graf. 5) quando le condizioni del paziente vanno progressivamente migliorando, persiste la monocitosi anche quando la linfocitosi ha ceduto (graf. 4) quando la cura è inefficace.



Ancor più interessanti dal punto di vista biologico appaiono i risultati ottenuti *irradiando la tiroide dei basedowiani con dosi tenui a tipo eccitante* e la grafica 6 appare come esempio caratteristico; costantemente e parallelamente ad un aumento della glicemia la cifra dei linfociti va aumentando sino ad aversi una inversione della formola persistente anche dopo 15 giorni dall'avvenuta irradiazione. Una irradiazione successiva prolungata (graf. 6) può di nuovo abbassare la cifra dei linfociti riportando la formula quasi al punto di partenza.

II. *Modificazioni qualitative dei globuli bianchi per irradiazione dell'ipofisi.* — Le ricerche sull'ipofisi sono state condotte irradiando soggetti normali, acromegalici, animali da esperimento (cani, conigli). Negli individui normali con dosi complessive di 15' applicate alle tempie in due tempi successivi si nota già dopo una mezz'ora una lieve linfocitosi persistente per circa 24 ore durante le quali la formula si riporta alla norma.

Negli acromegalici in cui esiste già una linfocitosi, l'applicazione di dosi eccitanti (10'-15') aumenta la linfocitosi stessa. In un acromegalico con diabete i risultati ottenuti con l'irradiazione sono stati molto interessanti (graf. 7). È stata applicata una serie di sei irradiazioni (2 temporali, 2 frontali, 1 nucale, 1 nella bocca alla base del cranio), il tempo di irradiazione è stato di 30'



per irradiazione allo scopo di ottenere un'azione distruttiva (36 cm. di S. E. 2 M. A. 0,75 Zn). Per le prime due applicazioni s'è avuto, successivamente ad ognuna di esse, un aumento della linfocitosi preesistente fino all'incrocio dei linfociti e dei polinucleati un'ora dopo la seconda applicazione. Le dosi successive di irradiazioni hanno lentamente riportato la formula al normale che è divenuta tale dopo la quarta irradiazione e la formula è rimasta tale ancora due mesi dopo l'ultima irradiazione. Il comportamento dei monociti e degli eosinofili non ha variato molto. È interessante notare come il comportamento della formula sia andato d'accordo con quello della glicemia, la quale, immutata durante il periodo in cui persisteva la linfocitosi (anzi aumentata con essa durante le prime due irradiazioni), è sensibilmente migliorata dalla quarta irradiazione in poi contemporaneamente alla formula ematologica.

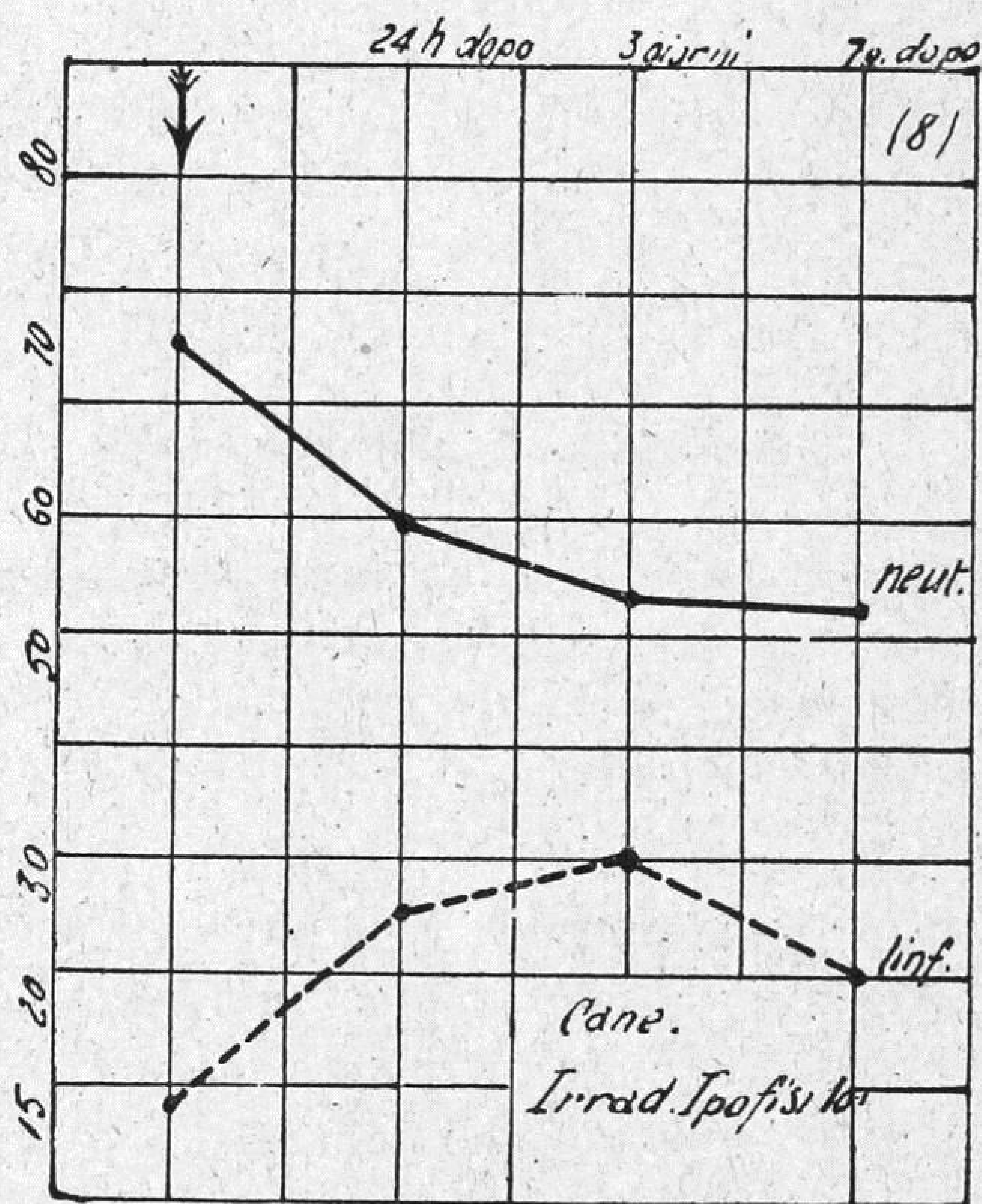
Nei cani (l'esame del sangue dà gl. r. 7000000 gl. b. 9000, formula: pol. n. 78, eos. 6, bas. 1/2, linfociti 16) l'irradiazione di 10' ha dato luogo ad una linfocitosi persistente (sebbene di modica intensità) fino al 7° giorno (graf. 8). S'è notato progressivamente un aumento dei monociti.

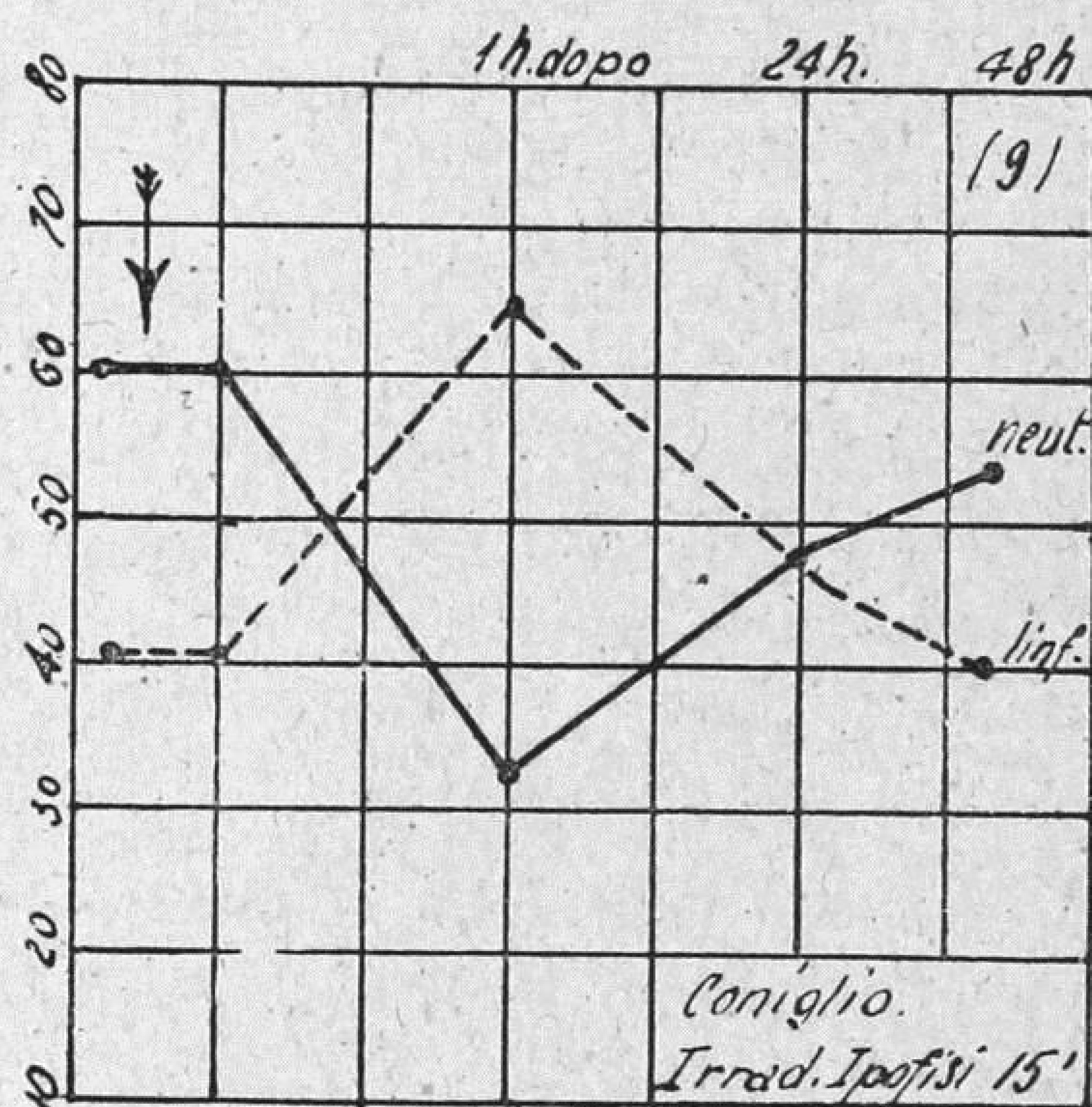
Nei *conigli* accanto alle modificazioni del sangue, prodotte dall'irradiazione, abbiamo studiato il comportamento della *coagulazione,* e mediante piccole costotomie posteriori, condotte asetticamente, senza emorragia, ed in modo da provocare un trauma pressochè trascurabile, abbiamo seguite le alterazioni *del midollo osseo.*

I valori che ci hanno dato gli esami di sangue nei conigli normali (emoglobina 6570, emazie 5200000, leucociti 8000, pol. n. 50, linfociti 48, eos. 1, monociti 1) differiscono da quelli dei principali testi tedeschi solo per una percentuale di emoglobina più alta.

Nei ripetuti esami noi abbiamo trovato costantemente un tasso emoglobinico del 70 % mentre i suddetti autori danno come media un valore del 50 %.

Per le nostre ricerche abbiamo sottoposti conigli nati dallo stesso parto e di circa 25 giorni ad irradiazioni di 15', 30', 60' sull'ipofisi (32 cm. di scintilla EL, 2Ma, senza filtro). Come controllo ci siamo serviti di conigli dello stesso lotto non irradiati, di conigli a cui è stata somministrata della pituitrina per via sottocutanea, di conigli sottoposti ad irradiazione del midollo osseo (arti posteriori), di conigli irradiati alla milza, al fegato (conigli tutti dello stesso lotto); e di tutti abbiamo studiato il comportamento contemporaneo (come s'è detto) del sangue e del midollo.

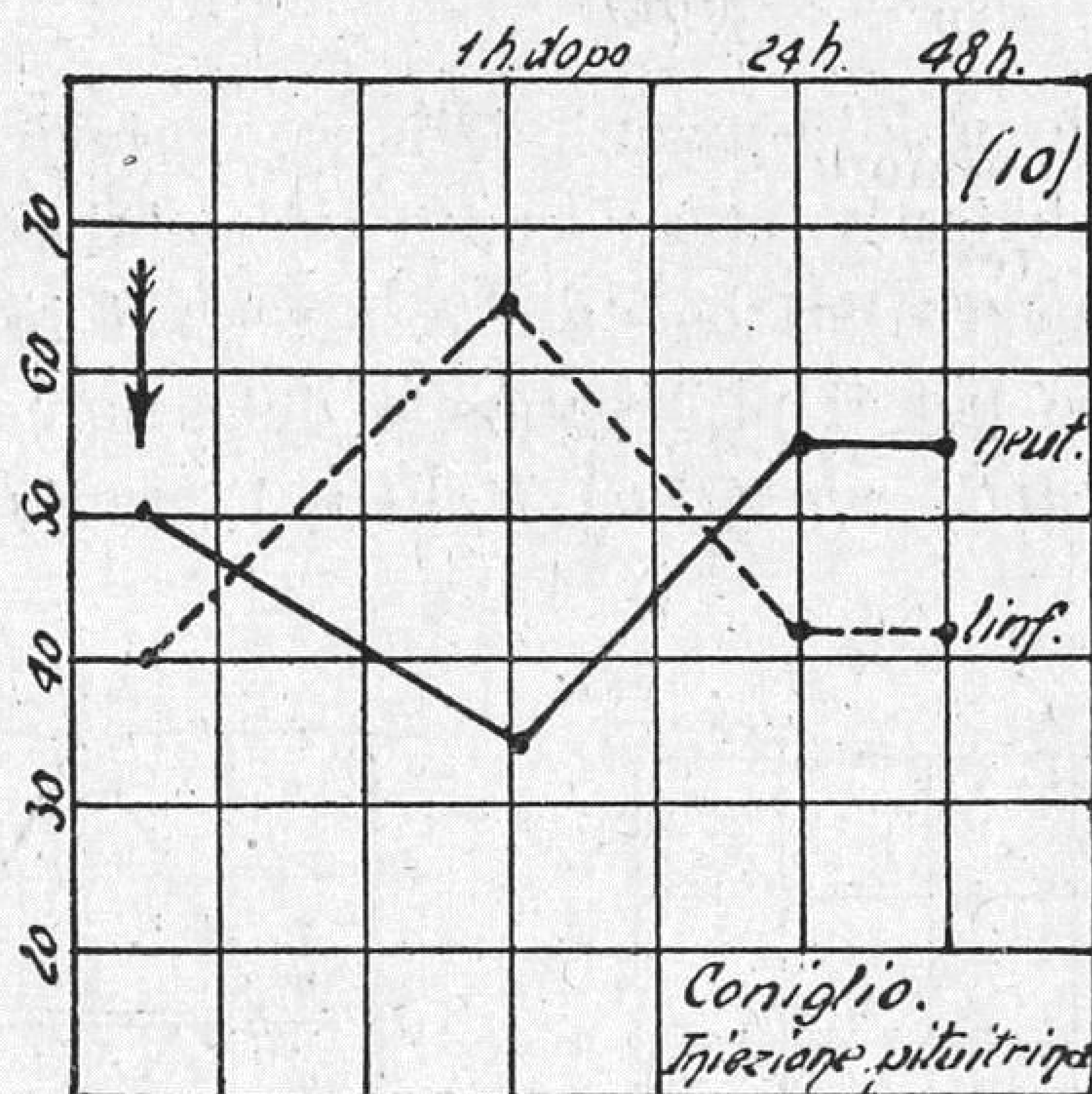




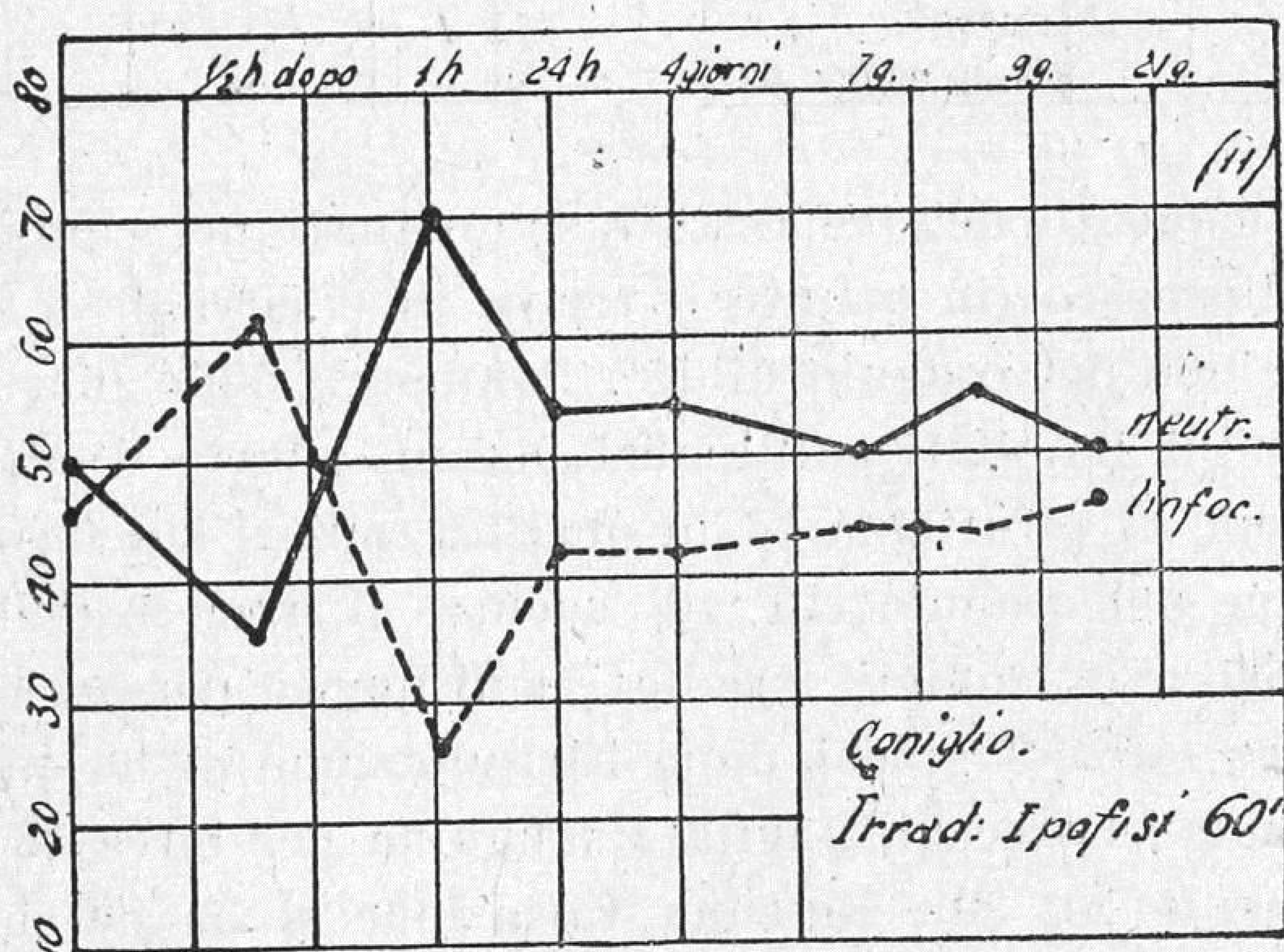
Come si è detto, nulla di rilevante e di costante s'è rilevato a carico dell'emoglobina e dei globuli rossi; quantitativamente, in maniera meno accentuata, i globuli bianchi si comportano ugualmente in tutti i casi. Alla brevissima leucopenia che può colpirsi durante la fine dell'irradiazione stessa segue la leucocitosi e successivamente la leucopenia che è più spiccata nei casi di irradiazione della milza. Le modificazioni della formula sono molto più interessanti.

Nei *conigli sottoposti all'irradiazione di un quarto d'ora sull'ipofisi* (v. graf. 9) è interessante notare come già dopo mezz'ora, o meglio, un'ora inizia una linfocitosi che dura per tutto il periodo leucocitario e termina nelle 48 ore; in tale periodo gli altri organi irradiati, milza, midollo, fegato (v. grafici 12-13) rispondono con una polinucleosi all'applicazione.

In modo perfettamente analogo ai conigli irradiati sull'ipofisi per un quarto d'ora si comportano i *conigli trattati con la pituitrina* (graf. 10). Nei *conigli irradiati per mezz'ora sull'ipofisi* la formula si comporta come in quelli irradiati un quarto d'ora all'inizio; la linfocitosi del periodo leucocitario è però meno spiccata ed è seguita da una polinucleosi e non da un ritorno alla formula normale, la quale peraltro si ha dopo quattro giorni.



Nei *conigli irradiati un'ora* (ipofisi) il reperto ematologico è oltremodo interessante (grafica 11). Durante il breve periodo leucopenico che osservasi subito alla fine dell'irradiazione si nota un aumento dei linfociti con diminuzione dei polinucleati. Un'ora dopo, però, inizia col periodo leucocitario

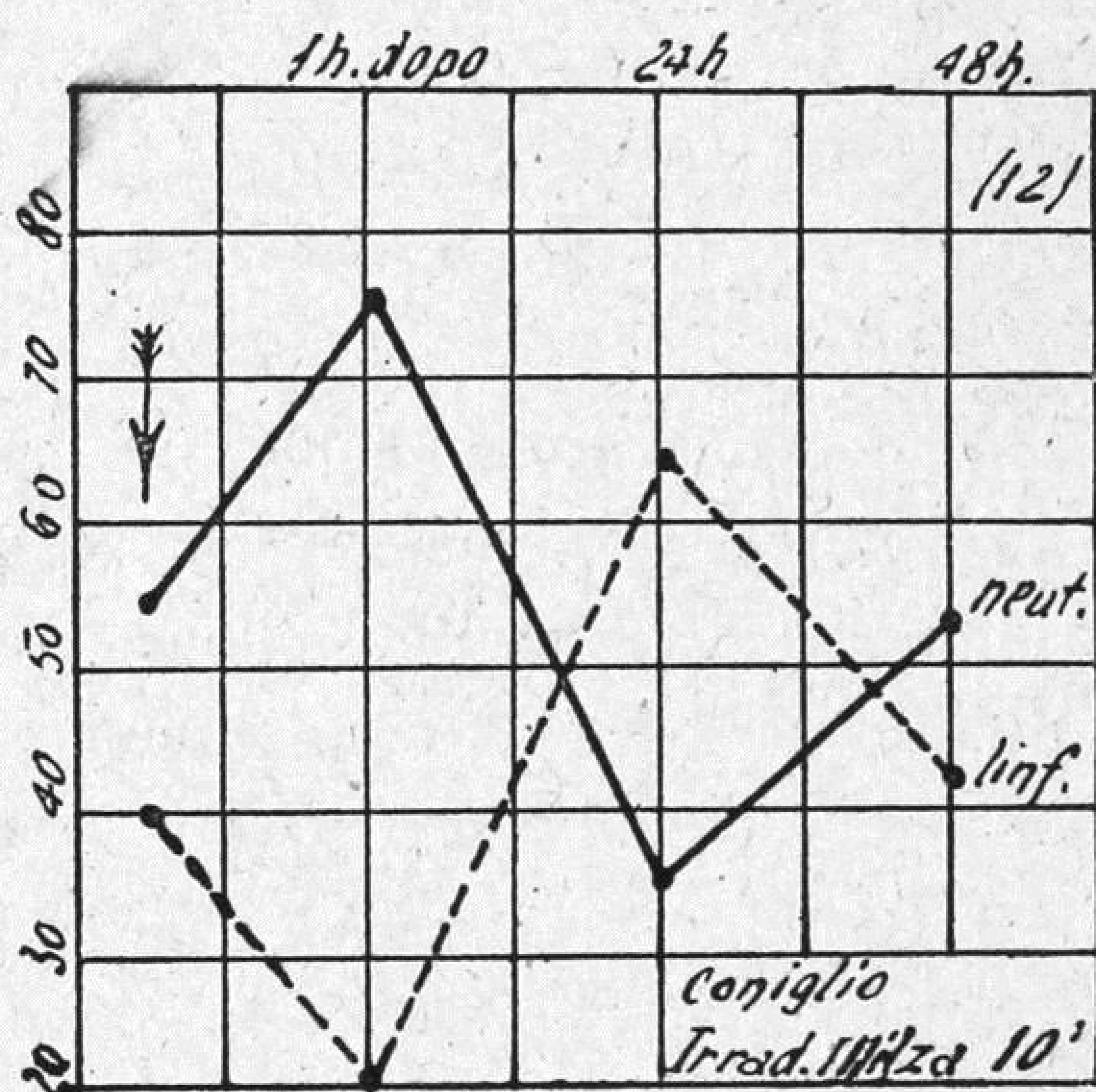


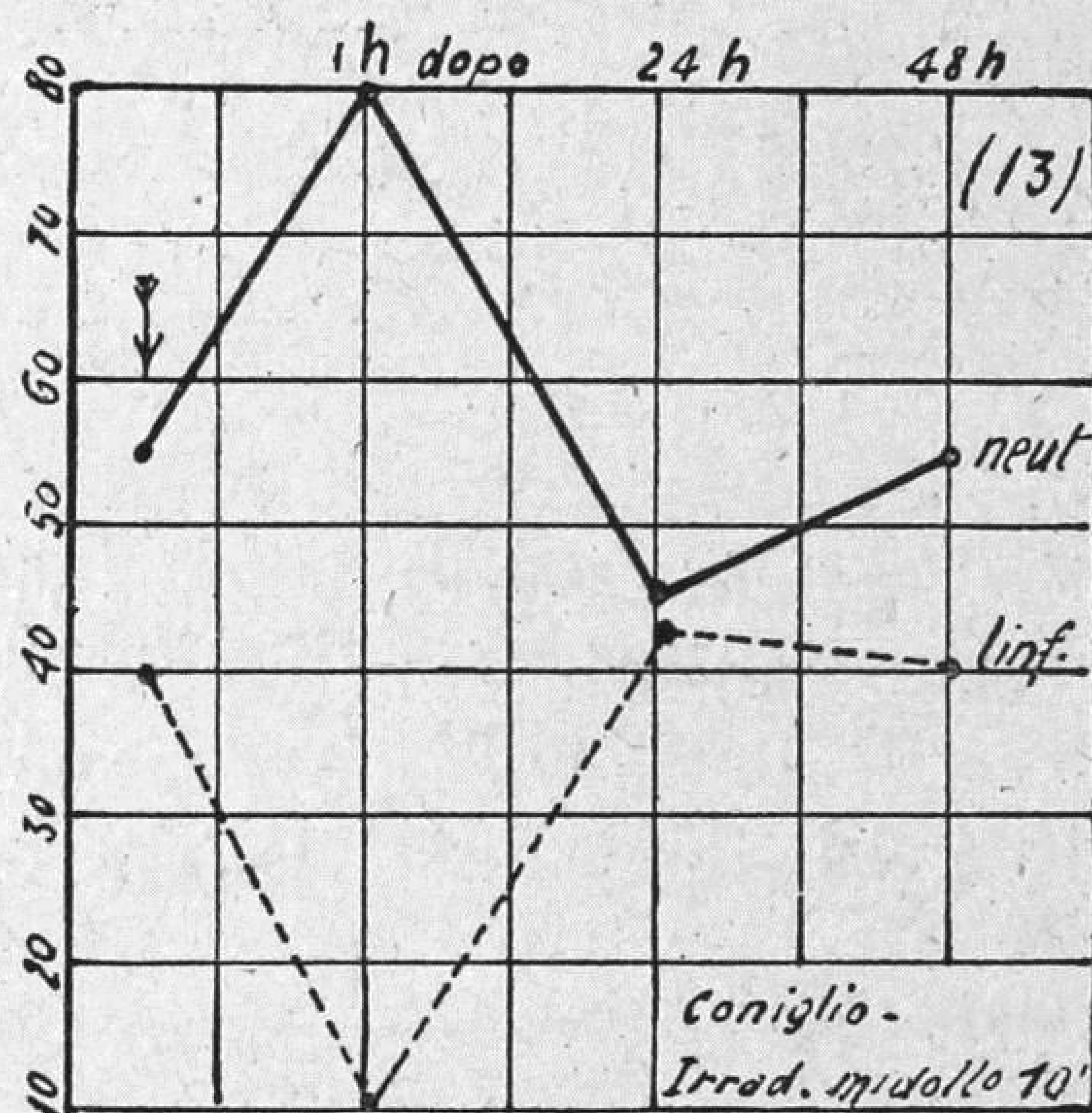
una accentuata linfopenia che è massima 24 ore dopo quando s'è avuta inversione della formula con forte aumento dei polinucleati. Quattro giorni dopo l'irradiazione la formula è poco discosta dalla normale pur notandosi ancora una modica polinucleosi che persiste ancora 20 giorni dopo l'irradiazione. Nulla di costante si osserva nelle variazioni degli eosinofili e dei monociti.

Nei *conigli sottoposti ad irradiazione del midollo osseo, del fegato, della milza* (10'), (graf. 12-13) il reperto ematologico (più accentuato nei conigli sottoposti ad irradiazione della milza) (graf. 13), è stato uguale: s'è avuto cioè in tutti questi casi la polinucleosi intensa nel periodo leucocitario e cioè un comportamento inverso a quello dei conigli irradiati sull'ipofisi per 15' 30'.

Comportamento della coagulazione sanguigna.

Poche sono state le modificazioni della coagulazione sanguigna osservate nei conigli irradiati. Abbiamo tenuto conto essenzialmente *del tempo di emorragia,* del *tempo impiegato dal coagulo a formarsi* in corrispondenza del lobulo dell'orecchio inciso per il prelevamento del sangue, e delle *variazioni apprezzabili nel numero delle piastrine.* Mentre l'irradiazione non ha fatto no-





tare alcun cambiamento dei tre fattori sunominati nei conigli irradiati sulla milza, sul midollo osseo (in quanto il tempo di emorragia è stato di 5' 10', il tempo di formazione del coagulo di 15', il numero delle piastrine intorno alle 250.000), nei conigli irradiati sull'ipofisi per un quarto d'ora, in quelli sottoposti alla iniezione di pituitrina ed in quelli irradiati sul fegato si ha una più rapida formazione del coagulo (10' 12') mentre il numero delle piastrine resta intorno a 250.000. Nei conigli irradiati sull'ipofisi per un'ora è importante rilevare come per circa 3 giorni dopo l'irradiazione si ha prolungamento del tempo di emorragia; l'orecchio tagliato sanguina per circa 15' 20' e il coagulo si forma lentamente 20' 30'. Nessuna variazione si ha nel numero delle piastrine: 220.000.

Modificazioni del midollo osseo.

Esaminando numerosi strisci di midollo osseo di conigli della stessa età di quelli che hanno servito ai nostri esperimenti s'è potuto stabilire approssimativamente la seguente *formula midollare normale:* cellule rotonde, grandi

circa sei volte un polinucleare neutrofilo, a protoplasma molto ampio e con struttura finissimamente reticolare, basofilo con o senza minute granulazioni azzurrofile; nucleo fortemente eccentrico e in parte fuoriuscente dal contorno protoplasmatico nettissimo, a struttura finemente reticolare, pallido, con nucleoli non chiaramente visibili (con tutta verisimiglianza trattasi di cellule indifferenziate) 20 %.

Eritroblasti 43 %. Megaloblasti 10 %. Mielociti N. 12 %. Pol. N. 15 %. Megacariociti 1/5 %.

Nei conigli irradiati sull'ipofisi per un quarto d'ora dopo un'ora dall'irradiazione si nota un'abbondanza delle cellule del 1° tipo fino a 35 %, la serie rossa resta immutata o si ha lieve eritroblastopenia 37 % e megaloblastopenia 7 %. Mielociti 11 %, polin. N. 10 %. Complessivamente quindi si ha una scarsezza di elementi granulosi. È interessante notare la presenza di elementi in degenerazione. Successivamente a partire dalle 24 ore si nota una diminuzione delle cellule del I tipo 18 %, eritroblasti 40 %, megaloblasti 9 %, mielociti 18 %, polinucleati N. 15 %, megacariociti 1/400; dopo circa 5 giorni la formula midollare ritorna normale (le modificazioni presentate non sono, tuttavia, molto rilevanti).

Nei *conigli irradiati per mezz'ora sull'ipofisi* parallelamente al modificarsi del sangue si ha un comportamento midollare caratterizzato da una prevalenza degli elementi granulosi della serie bianca: al secondo giorno dall'irradiazione (nel primo giorno le modificazioni sono simili a quelle descritte per gli altri conigli) si ha: Cellule del I tipo 9 %, eritroblasti 40 %, megaloblasti 8 %, mieloblasti 3 %, mielociti 20 %, polinucleati N. 20 %. Queste modificazioni tendono a scomparire e dopo cinque giorni la formula è poco differente dalla normale.

Nei *conigli* che hanno ricevuto un'applicazione di *un'ora sull'ipofisi* la formula midollare prima dell'applicazione è: Cellule del I tipo 18 %, eritroblasti 45 %, megaloblasti 8 %, mieloblasti 5 %, mielociti 11 %, polinucleati N. 13 %. Un'ora dopo l'applicazione il numero degli elementi in degenerazione sia della serie rossa che della bianca è notevole, e la formula è così variata: Cellule del I tipo 12 %, eritroblasti 40 %, megaloblasti 5 %, mieloblasti 3 %, mielociti neutrofili 12 %, polinucleati neutrofili 28 %, megacariociti 1/500. 24 ore dopo la formula è quasi uguale all'ultima riportata. 3 giorni dopo si nota la quasi totale scomparsa degli elementi degenerati, la formula è: Cellule del I tipo 12 %, megaloblasti 8 %, eritroblasti 38 %, mieloblasti 8 %, mielociti neutrofili 14 %, polinucleati N. 19 %, megacariociti 1/500. Dopo 8 giorni la formula midollare è normale.

Nei *conigli in cui si è irradiato il midollo osseo, la milza, il fegato* per 10' la risposta midollare all'irradiazione è uguale in tutti i casi (più accentuata nell'irradiazione del midollo).

Dopo mezz'ora si ha una forte prevalenza degli elementi granulosi della serie bianca (Cellule I tipo 5 %, eritroblasti 30 %, megaloblasti 8 %, mielo

blasti 5 %, mielociti 15 %, polinucleati N. 37 %). Dopo un'ora si accentua l'aumento degli elementi granulosi della serie bianca (circa il 60 %), le cellule del I tipo sono 23 %. Dopo 24 ore si ha: cellule del I tipo 12 %, eritroblasti 38 %, megaloblasti 12 %, mieloblasti 5 %, mielociti e polinucleati 43 %, megacariociti 1/300.

Dopo quattro giorni circa la formula midollare si riporta verso il normale.

CASI CLINICI.

Caso I. — G. L. (*Morbo di Flaiani-Basedow; graf. 4*). — Anni 50, contadina, maritata. Entra in clinica il 22 novembre 1923.

23 novembre 1923. — *Esame del sangue:* Emoglobina 60; globuli rossi 3.870.000; globuli bianchi 4.800; val. glob. 0,8. *Formula leucocitaria*: Pol. n. 38; eos. 0; bas. 0; linfociti 52; monociti 10.

19 dicembre 1923. — *Esame del sangue:* Emoglobina 60; globuli rossi 3.700.000; gl. b. 5.800; formula: pol. n. 36; eos. 0; bas. 0; linf. 54; mon. 10.

20 dicembre 1923. — Si inizia una serie di *6 irradiazioni sulla tiroide* con 10', 1 1/2 ma., 32 S E., 3 mm. Al. (filtro). 1ª *Irradiazione:* regione mediana e anteriore sin.

24 dicembre 1923. — 2ª *Irradiazione:* regione mediana anteriore destra.

7 gennaio 1924. — 3ª *irradiazione:* regione posteriore sinistra.

11 gennaio 1924. — 4ª *irradiazione:* regione posteriore destra.

16 gennaio 1924. — 5ª *irradiazione:* regione sinistra del collo.

18 gennaio 1924. — 6ª *irradiazione:* regione destra del collo.

19 gennaio 1924. — *Esame del sangue:* Emoglobina 60; gl. r. 3.900.000; gl. b. 4.800; val. glob. 0,8; formula: pol. n. 56; linfociti 24; pol. eos. 0; bas. 0; monociti 20.

6 febbraio 1924. — Glob. b. 4200; pol. n. 58; eos. 2; bas. 0; linfociti 25; monociti 15.

19 febbraio 1924. — La paziente viene trasferita in chirurgia non avendo tratto giovamento dalle applicazioni radioterapiche.

Caso II. — M. M. M. (*Gozzo vascolare-Sindrome di Basedow; graf. 5*). — Anni 52, insegnante, coniugata. Entra in Clinica medica il 31 ottobre 1922.

3 novembre 1922. — *Esame del sangue*: globuli rossi 4.000.000, glob. b. 8000; formula: pol. n. 50; eos. 2; bas. 0; linfociti 34; monociti 14.

10 novembre 1922. — Si inizia una serie di irradiazioni (6): 10', 2 ma. 0,25 Al. (filtro), 32 S E. 1ª *irradiazione* della metà sinistra del mediastino al 3° superiore.

14 novembre 1922. — *Esame del sangue:* glob. r. 4.200.000; gl. b. 7800; formula: pol. n. 60; eos. 0; bas. 0; linfociti 34; monociti 6.

15 novembre 1922. — 2ª *irradiazione* della metà destra del mediastino al 3° superiore.

23 novembre 1922. — *Esame del sangue:* glob. r. 4.640.000; gl. b 7150; formula: pol. n. 69; eos. 0; bas. 0; linfociti 26; monociti 5.

25 novembre 1922. — 3ª *irradiazione* (1ª sulla tiroide).

28 novembre 1922. — 4ª *irradiazione* (2ª sulla tiroide).

29 novembre 1922. — 5ª *irradiazione* (3ª sulla tiroide).

4 dicembre 1922. — 6ª *irradiazione* (4ª sulla tiroide).

5 dicembre 1922. — *Esame del sangue*: glob. r. 4.300.000; glob. b. 7200; formula: pol. n. 65; eos. 0; bas. 0; linfociti 29; monociti 6.

La paziente, in seguito a tali applicazioni, uscì dalla Clinica notevolmente migliorata e non vi ha fatto più ritorno.

Caso III. — B. M. (*Morbo di Flaiani Basedow; graf. 6*). — Anni 28, coniugata; entra in Clinica il 2 maggio 1924.

4 maggio 1924. — *Esame del sangue:* Emoglobina 75; glob. r. 4.000.000; glob. b. 4200; formula: pol. n. 56; eos. 1; bas. 0; linfociti 28; monociti 15.

13 maggio 1924. — *Formula leucocitaria*: pol. n. 60, eos. 3; bas. 0; linfociti 28; monociti 9.

1ª applicazione radioterapica 4' 1 ma., 32 S. E., 1 mm. Al. sulla tiroide.

Per 15 giorni dopo l'irradiazione la formula si presenta alterata come segue: Polin. n. 34; eos. 2; linf. 58; mon. 6.

29 maggio 1924. — 2ª applicazione alla tiroide 15', 2 ma., 32 S. E., 0,25 Al.

30 maggio 1924. — *Formula leucocitaria*: polin. n. 54, eos. 2, linfociti 40, monociti 4.

18 giugno 1924. — 3ª *irradiazione:* 10' 1/2 ma., 32 S. E., 0,25 Al.

30 giugno 1924. — *Formula leucocitaria:* polin. n. 64, eos. 2, bas. 0, linf. 30, monociti 4.

La paziente subbiettivamente ed obbiettivamente è notevolmente migliorata per cui si sospendono le irradiazioni.

Caso IV. — P. O. (*Acromegalia, lues, epatite luetica, nefrite cronica*). — Anni 48, coniugata; entra in Clinica nel dicembre 1921 dove è tuttora degente.

2 dicembre 1921. — *Esame del sangue:* Emoglobina 60; glob. r. 3.690.000; glob. b. 10.800; val. glob. 0,80; formula leucocitaria: pol. n. 38, eos. 5, bas. 0, linfociti 38, monociti 19.

Nel 1922 fu sottoposta ad irradiazioni bitemporali, biparietali, bifrontali; le 6 irradiazioni rimasero senza alcun effetto sia sul sangue che sullo stato della malattia che peraltro migliorò alquanto in seguito a cura antiluetica.

23 febbraio 1923. — *Esame del sangue:* globuli rossi 2.200.000; globuli b. 8000; formula: polin. n. 49, eos. 2, bas. 0, linfociti 41, monociti 8.

20 dicembre 1923. — *Esame del sangue:* Emoglobina 50; glob. r. 2.600.000; leucociti 4200; formula: poli. n. 54, eos. 6, bas. 0, linfociti 32, monociti 4.

18 aprile 1924. — *Esame del sangue:* Emoglobina 50; glob. r. 2.400.000; glob. b. 4200; formula: pol. n. 54, eos. 6; bas. 0; linfociti 34; monociti 6.

11 luglio 1924. — *Formula leucocitaria*: pol. n. 48; eos. 4; bas. 1; linfociti 40; monociti 7.

1ª Applicazione radioterapica 20' (2 temporali 10').

1/2 ora dopo: pol. n. 42, eos. 8, bas. 0, linf. 40, mon. 8, miel. n. 2.

1 ora dopo: pol. n. 47, eos. 7, bas. 0, linfociti 44, mon. 8.

24 ore dopo: pol. n. 40, eos. 4, bas. 0, linfociti 48, mon. 8.

48 ore dopo: pol. n. 50, eos. 3, bas. 0, linfociti 43, mon. 4.

Caso V. — T. C. (*Acromegalia, diabete ipofisario; graf.* 7). — Anni 26, frequenta ambulatoriamente la Clinica dal 26 giugno 1924.

27 giugno 1924. — *Esame del sangue:* Emoglobina 90; glob. rossi 5.200.000; leucociti 5200; formula: polin. n. 58, eos. 3, bas. 0, linfociti 34, mon. 5.

Si inizia una serie di 6 irradiazioni di 30', 3/4 ma., 36 S. E., 0,75, Zu (filtro).

1ª Tempia sinistra 30'.

1 ora dopo: Emoglobina 85; globuli rossi 5.000.000; leucociti 4800; formula: pol. n. 54, eos. 2, linfociti 40, monociti 4.

29 giugno 1924. — 2ª *irradiazione:* tempia destra (30').

1 ora dopo: Emoglobina 80; glob. rossi 4.800.000; leucociti 5000; formula leucocitaria: polin. n. 48, eos. 2, bas. 0, linfociti 47, monociti 3; formula leucocitaria: polin. n. 58, eos. 3, bas. 0, linfociti 36, monociti 3.

3 luglio 1924. — 3ª *irradiazione:* frontale destra (30').

1 ora dopo: formula leucocitaria: pol. n. 51, eos. 2, bas. 0, linf. 43, mon. 4.

7 luglio 1924. — Formula leucocitaria: pol. n. 54, eos. 2, bas. 0, linfociti 41, monociti 6.

13 luglio 1924. — 4ª *irradiazione:* frontale sinistra (30').

1 ora dopo, formula leucocitaria: pol. n. 71, eos. 2, bas. 0, linfociti 20, monociti 7.

15 luglio 1924. — 5ª *irradiazione:* nella regione della nuca (30').

1 ora dopo formula leucocitaria: pol. n. 73, eos. 2, bas. 1, linfociti 20, monociti 4.

20 luglio 1924. — 6ª *irradiazione* (nell'interno della bocca).

1 ora dopo: pol. n. 73, eos. 2, bas. 0, linfociti 21, monociti 4.

4 settembre 1924. — *Formula:* pol. n. 73, eos. 2, bas. 0, linf. 23, mon. 2.

È rilevante il fatto che con la formula si è modificata anche la glicosuria e la glicemia. Mentre prima delle irradiazioni si aveva una glicosuria notevole ed una glicemia di 2.35 % dopo la 4ª irradiazione, col ritorno alla norma della formula ematologica, s'è avuto la totale scomparsa della glicosuria ed una glicemia di 1,88 %.

Le condizioni del paziente erano, a suo dire, molto migliorate; la poliuria molto diminuita e così la polidipsia e polifagia.

CONCLUSIONI,

Per quanto l'argomento sia complesso sotto tutti i punti di vista sia dal lato clinico sia dal lato biologico, per i rapporti non completamente noti tra sangue e ghiandole endocrine, sia dal lato radiologico poichè molteplici sono i fattori che possono influire sulle ricerche (dose, filtrazione, ampiezza del campo, qualità dei raggi) tuttavia a parità di queste condizioni risulta dalle nostre ricerche:

1) Dal punto di vista *quantitativo* nessuna differenza esiste a seconda della ghiandola irradiata nè per l'*emoglobina,* nè per i *globuli rossi,* nè per i *globuli bianchi.* Per questi ultimi si ha sempre che alla fase leucocitaria segue la fase leucopenica, anche per le piccole dosi la risposta è analoga. Quando per altri criteri (glicemia per irradiazione della tiroide) si potrebbe ritenere raggiunta la dose eccitante questa per il sangue non è che apparente in quanto un breve periodo, sia pur fuggevole, leucopenico precede la leucocitosi persistente.

2) Dal punto di vista *qualitativo dei globuli bianchi* i risultati delle nostre ricerche sono, senza dubbio, complessi e difficili ad analizzare poichè con l'irradiare le ghiandole (tiroide, ipofisi) l'azione su queste ghiandole si sovrappone a quella che inevitabilmente si ottiene per l'irradiazione contemporanea del midollo osseo vicino.

In ogni modo a *dose terapeutica l'irradiazione della tiroide* non si discosta essenzialmente dal tipo classico di curva per irradiazione della milza; ma sotto l'irradiazione a tenui dosi, è possibile (come s'è più volte dimostrato) ottenere una linfocitosi rapida e spiccata persistente anche dopo 15 giorni da una breve irradiazione con inversione della formula. Questo fatto è ripetibile irradiando la *tiroide dei basedowiani* con dosi tenui (eccitanti) a cui sembra corrispondere un aumento della glicemia; questo reperto è senza dubbio caratteristico ed importante e contrasta col reperto che si ottiene con la dose terapeutica nei basedowiani nei quali dalla inversione della formula si passa al normale.

Per formare un *criterio prognostico* più che della linfocitosi occorre tener conto del comportamento dei *monociti* nell'irradiazione dei basedowiani. Si vede infatti che *la monocitosi sotto l'irradiazione cede quando la cura è efficace* (v. grafica 5), persiste quando la cura non migliora le condizioni del paziente anche se la linfocitosi è diminuita (gr. 6).

Per ciò che riguarda *l'ipofisi* si può dire complessivamente che le *tenui dosi* (che per l'ipofisi possono raggiungere anche i 15') apportano sia negli individui normali che negli acromegalici, che negli animali da esperimento (cani, conigli) *una linfocitosi.*

Le *dosi terapeutiche* (30' 60') danno al contrario delle dosi eccitanti una *linfopenia* ed una polinucleosi persistenti fino a 2 mesi dopo l'ultima irradiazione.

È interessante notare un tale comportamento della formula poichè a quanto ci risulta dalle nostre ricerche esso può connettersi alla prognosi ed alla terapia. Noi abbiamo visto infatti modificarsi la formula fino al ritorno alla norma in quel caso di acromegalia con diabete nel quale s'è avuto in seguito all'irradiazioni con la modificazione della formula il miglioramento della glicemia e delle condizioni generali del paziente; mentre in casi analoghi se la formula non si modifica, le condizioni della malattia non migliorano affatto. Dunque di non piccolo valore prognostico è la *scomparsa della linfocitosi nei casi di miglioramento e la sua persistenza nei casi opposti.*

Non è certamente trascurabile l'effetto ottenuto dall'irradiazione dell'ipofisi riguardo alla *coagulazione;* soltanto è da considerare che le dosi terapeutiche (acceleranti la coagulazione) sono le dosi eccitanti, mentre le altre dosi (prolungate) ritardano la coagulazione.

Il reperto *midollare ottenuto* nell'irradiazione dell'ipofisi, è interessante da un punto di vista generale in quanto dimostra che l'irradiazione lontana di un distretto midollare determina alterazioni in un altro distretto midollare anche lontano: il che sarebbe a favore dell'ipotesi che all'irradiazione devono seguire necessariamente processi di leucolisi che ci sfuggono in quanto avvengono nella profondità degli organi emopoietici.

Queste modificazioni a distanza non possono probabilmente essere riferite all'ipofisi giacchè si verificano sebbene in maggior misura quando si irradia la milza, il fegato, o il midollo direttamente: il reperto è con gran probabilità dovuto all'irradiazione contemporanea del tavolato cranico. Quell'irradiazione che non è possibile evitare ci spiega perchè all'irradiazione dell'ipofisi, della tiroide segue una curva uguale, in parte, a quella che segue all'irradiazione del midollo e della milza, ma studiando particolarmente le curve, vediamo che si sovrappongono modificazioni tali che non sono riferibili al midollo irradiato, ma necessariamente alla ghiandola endocrina. Che questa influenza sia formativa, non crediamo dimostrato, e più probabile appare l'ipotesi che intervengano modificazioni nella distribuzione e regolazione sanguigna che si accompagnano ad alterazioni (per es. della coagulabilità) e ci rendano conto delle modificazioni ottenute.

IV.

CLINICA PER LE MALATTIE PROFESSIONALI DELLA R. UNIVERSITÀ DI NAPOLI
Direttore: Prof. LUIGI FERRANNINI.

Creatinina ed acido urico nelle urine degli affaticati

per il dott. VINCENZO MARIO PALMIERI.

I. — Molti Autori si sono occupati della Creatina, e della sua anidride, la Creatinina, ma tuttavia noi possediamo notizie molto imprecise e contraddittorie per ciò che riguarda l'origine di queste due sostanze, e la parte che esse hanno nel chimismo degli esseri viventi.

Chimicamente esse derivano dalla Guanidina, che è Urea nella quale l'Ossigeno è sostituito dal gruppo immidico bivalente NH, ma noi ignoriamo quasi totalmente la natura ed il significato del legame biologico che unisce la Creatina alla Creatinina, o almeno le opinioni sono molto discordi in proposito. Mentre infatti, come abbiamo detto, dal punto di vista strettamente chimico queste due sostanze sono molto vicine, dal punto di vista biologico pare abbiano un significato molto differente; la Creatina sembra essere una sostanza utile all'organismo, almeno in certe proporzioni; non così la Creatinina, la quale verrebbe pressocchè totalmente eliminata a mezzo delle urine. Il 4 % circa dell'azoto eliminato dalle urine appare infatti sotto forma di Creatina, ed alcuni Autori ammettono l'esistenza di un *coefficiente creatinino secretore* del rene, che sarebbe analogo alla costante di Ambard per l'Urea.

Secondo Schultz, che ha controllato l'eliminazione della Creatinina nelle diverse ore del giorno, con saggi di due ore in due ore, la curva di eliminazione giornaliera presenta un caratteristico decorso, con tre elevazioni, rispettivamente tra le 9 e le 11 del mattino, tra l'una e le 3 del pomeriggio, e tra le 7 e le 9 della sera.

Secondo Van Hoogenhuyzi e von Verploegh l'eliminazione della Creatinina è minima durante il sonno.

In rapporto all'età, Roncato ha trovato che la quantità di Creatinina emessa per chilogrammo giornalmente, ma aumentando gradatamente dalla nascita all'età adulta (20-40 anni), con una media per Kg. da gr. 0,0187 (15 mesi a 4 anni di età) a gr. 0,0308 (21-40 anni), per poi diminuire nuovamente fino ad una media di gr. 0,0201 (66-82 anni).

La quantità totale giornaliera varia da un grammo a due e mezzo di Creatinina, e più precisamente sarebbe, secondo le ricerche di Schultz, di mmg. 19,3 per Kg. di peso del corpo; di 20 mmg. secondo Folin e Roux & Taillandier; di mmg. 24, secondo van Hoogenhuyzi e von Verploegh; di 29,7 mmg. secondo Roncato (dai 12 ai 58 anni). A questa cifra si dà il nome di *coefficiente creatininico*.

Di Creatina invece nell'urina non se ne trova, almeno normalmente; ve n'è piuttosto nel cervello, nel fegato, nel rene, nel sangue, e soprattutto nei muscoli.

Circa l'origine della Creatinina abbiamo diverse vedute; alcuni (Folin, van Hoogenhuyzi e von Verploegh, ecc.) danno la maggiore importanza alla degradazione delle proteine dei tessuti, indipendentemente dalle sostanze preteiche introdotte con l'alimentazione; o (Pekelharing) alla tonicità muscolare; altri alla degradazione delle proteine di origine alimentare; altri infine ritengono che tutti i protoplasmi possano produrre Creatinina.

Un accordo preciso non pare vicino ad essere stabilito tra queste divergenti opinioni, che a volta a volta vengono sostenute e combattute.

II. — Io mi sono proposto di studiare l'eliminazione della Creatinina nelle urine degli affaticati, cercando altresì di portare qualche contributo alla migliore conoscenza dei problemi suesposti.

Per vero, non mancano esperimenti sull'argomento da me scelto, ma sono alquanto discordanti.

Così Hoffmann non ha riscontrato alcun aumento della Creatinina nella fatica; Grocco ha avuto risultati opposti; Pekelharing ritiene che solo il tono muscolare, e non il lavoro muscolare ordinario influenzi la produzione della Creatinina; Oddo e Tarulli hanno trovato aumento di Creatinina solo in seguito a lavoro intenso; Moitessier ammette una diminuizione durante il lavoro ed un aumento dopo; Manara ha trovato un aumento costante ne' muscoli affaticati; Scaffidi riferisce che l'eliminazione della Creatinina non aumenta per il lavoro muscolare discreto, o solo in piccolissima quantità; Schultz che l'eliminazione presenta un sensibile aumento nel lavoro, ecc.

Io ho così stabilito la mia ricerca:

Gli individui, giovani e robusti, che furono oggetto dei miei esperimenti, incominciavano col seguire per diversi giorni una *dieta acreatininica,* privandosi degli alimenti carnei e dell'alcool, che, come hanno provato le ricerche di van Hoogenhuyzi e von Verploegh, ha una influenza innegabile sulla eliminazione della Creatinina.

In questo tempo, poichè non ci interessava di seguire la curva di eliminazione nelle diverse ore della giornata, solo una volta al giorno, sulle urine delle 24 ore precedenti, era calcolato il contenuto in Creatinina, col metodo colorimetrico di Hellige, che, come è noto, utilizza per il dosaggio la reazione di Jaffé all'acido picrico ed alla soda caustica.

Mi sono attenuto alla tecnica classica, per la descrizione della quale rimando ai comuni trattati.

Dopo alcuni giorni di regime acarneo, quando il tasso della eliminazione della Creatinina appariva sensibilmente stabilizzato, il soggetto in esame veniva invitato a compiere un intenso lavoro muscolare che lo affaticasse notevolmente.

Come genere di affaticamento prescelsi il lavoro all'ergostato, eseguito di buon mattino. Si potevano con tal metodo misurare esattamente tutti i coeffi-

cienti dell'esperimento, la durata dell'affaticamento, la resistenza unitaria, il lavoro totale compiuto.

La ricerca della Creatinina veniva compiuta sulle urine emesse prima dell'esercizio affaticante, subito dopo questo, nelle 6, 24, e 48 ore successive. In questi due giorni successivi, nei quali veniva ripetuta la ricerca della Creatinina, i soggetti venivano, naturalmente, tenuti ancora a dieta speciale, ed in istato di relativo riposo.

Parallelamente a questa ricerca, eseguii anche, col metodo del Ruhemann, quella della eliminazione dell'acido urico, che mi parve interessante seguire.

III. — Passo ora a dar notizia dei risultati sperimentali ottenuti:

Caso I. — G. G. di anni 23. — A dieta abituale: Creatinina gr. 1,37 per mille; acido urico gr. 0,31 per mille.

Si inizia la dieta acreatininica:

1° giorno: Creatinina gr. 1.24 per mille; acido urico gr. 0.29 per mille;
2° giorno: Creatinina gr. 1.25 per mille; acido urico gr. 0.27 per mille;
3° giorno: Creatinina gr. 1.21 per mille; acido urico gr. 0.27 per mille;
4° giorno: Creatinina gr. 1.20 per mille; acido urico gr. 0.28 per mille;
5° giorno: Creatinina gr. 1.20 per mille; acido urico gr. 0.26 per mille;
6° giorno: Ha luogo l'affaticamento all'ergostato.

Durata dell'affaticamento ore 1,20: Resistenza unitaria 9 Kg. Totale del lavoro compiuto 23.000 Kg.

Urine emesse prima dell'esercizio affaticante: Creatinina gr. 1.18 per mille; acido urico gr. 0.26 per mille.

Urine emesse subito dopo l'esercizio affaticante: Creatinina gr. 1.48 per mille; acido urico gr. 0.30 per mille.

Urine emesse nelle 6 ore successive all'esercizio affaticante: Creatinina gr. 1.81 per mille; acido urico gr. 0.42 per mille.

Urine emesse dalle 6 alle 24 ore successive all'esercizio affaticante: Creatinina gr. 1.63 per mille; acido urico gr. 0.36 per mille.

Urine emesse dalle 24 alle 48 ore successive all'esercizio affaticante: Creatinina gr. 1.15 per mille; acido urico gr. 0.30 per mille.

Caso II. — P. F. di anni 53. — A dieta abituale: Creatinina gr. 1.62 per mille; acido urico gr. 0.36 per mille.

Si inizia la dieta acreatininica:

1° giorno: Creatinina gr. 1.48 per mille; acido urico gr. 0.32 per mille;
2° giorno: Creatinina gr. 1.45 per mille; acido urico gr. 0.32 per mille;
3° giorno: Creatinina gr. 1.41 per mille; acido urico gr. 0.30 per mille;
4° giorno: Creatinina gr. 1.37 per mille; acido urico gr. 0.28 per mille;
5° giorno: Creatinina gr. 1.31 per mille; acido urico gr. 0.25 per mille;
6° giorno: Ha luogo l'affaticamento all'ergostato.

Durata dell'affaticamento ore 1,40: Resistenza unitaria 9 Kg. Totale del lavoro compiuto Kg. 21.000.

Urine emesse prima dell'affaticamento: Creatinina gr. 1.35 per mille; acido urico gr. 0.26 per mille.

Urine emesse subito dopo l'esercizio affaticante: Creatinina gr. 1.70 per mille; acido urico gr. 0.29 per mille.

Urine emesse nelle sei ore successive all'esercizio affaticante: Creatinina gr. 2.16 per mille; acido urico gr. 0.35 per mille.

Urine emesse dalle 6 alle 24 ore successive all'esercizio affaticante: Creatinina gr. 1.81 per mille; acido urico gr. 0.31 per mille.

Urine emesse dalle 24 alle 48 ore successive all'esercizio affaticante: Creatinina gr. 1.34 per mille; acido urico gr. 0.31 per mille.

CASO III. — I. A. di anni 44. — A dieta abituale: Creatinina gr. 1.48 per mille; acido urico gr. 0.31 per mille.

Si inizia la dieta acreatininica:

1° giorno: Creatinina gr. 1.48 per mille; acido urico gr. 0.32 per mille;
2° giorno: Creatinina gr. 1.20 per mille; acido urico gr. 0.27 per mille;
3° giorno: Creatinina gr. 1.22 per mille; acido urico gr. 0.29 per mille;
4° giorno: Creatinina gr. 1.15 per mille; acido urico gr. 0.28 per mille;
5° giorno: Creatinina gr. 1.18 per mille; acido urico gr. 0.27 per mille;
6° giorno: Creatinina gr. 1.13 per mille; acido urico gr. 0.31 per mille;
7° giorno: Creatinina gr. 1.18 per mille; acido urico gr. 0.29 per mille;
8° giorno: Creatinina gr. 1.20 per mille; acido urico gr. 0.25 per mille;
9° giorno: Ha luogo l'esercizio affaticante.

Durata dell'affaticamento ore 1,20: Resistenza unitaria Kg. 9. Totale del lavoro compiuto Kg. 20.500.

Urine emesse prima dell'esercizio affaticante: Creatinina gr. 1.20; acido urico gr. 0.25 per mille.

Urine emesse subito dopo l'esercizio affaticante: Creatinina gr. 1.57 per mille; acido urico gr. 0.34 per mille.

Urine emesse nelle 6 ore successive all'esercizio affaticante: Creatinina gr. 1.94 per mille; acido urico gr. 0.39 per mille.

Urine emesse dalle 6 alle 24 ore successive all'esercizio affaticante: Creatinina gr. 1.71 per mille; acido urico gr. 0.34 per mille.

Urine emesse dalle 24 alle 48 ore successive all'esercizio affaticante: Creatinina gr. 1.14 per mille; acido urico gr. 0.33 per mille.

CASO IV. — P. R. di anni 32. — A dieta abituale: Creatinina gr. 1.82 per mille; acido urico gr. 0.38 per mille.

Si inizia la dieta acreatininica:

1° giorno: Creatinina gr. 1.63 per mille; acido urico gr. 0.36 per mille;
2° giorno: Creatinina gr. 1.68 per mille; acido urico gr. 0.35 per mille;
3° giorno: Creatinina gr. 1.61 per mille; acido urico gr. 0.35 per mille;
4° giorno: Creatinina gr. 1.60 per mille; acido urico gr. 0.32 per mille;
5° giorno: Creatinina gr. 1.54 per mille; acido urico gr. 0.33 per mille;
6° giorno: Creatinina gr. 1.48 per mille; acido urico gr. 0.32 per mille;
7° giorno: Creatinina gr. 1.49 per mille; acido urico gr. 0.31 per mille;
8° giorno: Ha luogo l'esercizio affaticante.

Durata dell'affaticamento ore 1,55: Resistenza unitaria Kg. 9. Totale del lavoro compiuto Kg. 32.000.

Urine emesse prima dell'esercizio affaticante: Creatinina gr. 1.48 per mille; acido urico gr. 0.30 per mille.

Urine emesse subito dopo l'esercizio affaticante: Creatinina gr. 1.85 per mille; acido urico gr. 0.42 per mille.

Urine emesse nelle 6 ore successive all'affaticamento: Creatinina gr. 2.19 per mille; acido urico gr. 0.47 per mille.

Urine emesse dalle 6 alle 24 ore successive all'esercizio affaticante: Creatinina gr. 1.80 per mille; acido urico gr. 0.40 per mille.

Urine emesse dalle 24 alle 48 ore successive all'esercizio affaticante: Creatinina gr. 1.45 per mille; acido urico gr. 0.31 per mille.

CASO V. — I. F. di anni 24. — A dieta abituale: Creatinina gr. 1.57 per mille; acido urico gr. 0.28 per mille.

Si inizia la dieta acreatininica:

1° giorno: Creatinina gr. 1.45 per mille; acido urico gr. 0.35 per mille;
2° giorno: Creatinina gr. 1.45 per mille; acido urico gr. 0.24 per mille;
3° giorno: Creatinina gr. 1.40 per mille; acido urico gr. 0.22 per mille;
4° giorno: Creatinina gr. 1.33 per mille; acido urico gr. 0.22 per mille:
5° giorno: Creatinina gr. 1.33 per mille; acido urico gr. 0.23 per mille;
6° giorno: Creatinina gr. 1.31 per mille; acido urico gr. 0.22 per mille;
7° giorno: Ha luogo l'esercizio affaticante.

Durata dell'affaticamento ore 1,40: Resistenza unitaria 9 Kg. Totale del lavoro compiuto Kg. 30.500.

Urine emesse prima dell'esercizio affaticante: Creatinina gr. 1.32 per mille; acido urico gr. 0.21 per mille.

Urine emesse subito dopo l'esercizio affaticante: Creatinina gr. 1.77 per mille; acido urico gr. 0.36 per mille.

Urine emesse nelle 6 ore successive all'affaticamento: Creatinina gr. 2.05 per mille; acido urico gr. 0.40 per mille.

Urine emesse dalle 6 alle 24 ore successive all'esercizio affaticante: Creatinina gr. 1.59 per mille; acido urico gr. 0.31 per mille.

Urine emesse dalle 24 alle 48 ore successive all'esercizio affaticante: Creatinina gr. 1.30 per mille; acido urico gr. 0.27 per mille.

Caso VI. — I. G. di anni 20. — A dieta abituale: Creatinina gr. 1.49 per mille; acido urico gr. 0.29 per mille.

Si inizia la dieta acreatininica:

1° giorno: Creatinina gr. 1.32 per mille; acido urico gr. 0.24 per mille;
2° giorno: Creatinina gr. 1.30 per mille; acido urico gr. 0.25 per mille;
3° giorno: Creatinina gr. 1.26 per mille; acido urico gr. 0.25 per mille;
4° giorno: Creatinina gr. 1.25 per mille; acido urico gr. 0.22 per mille;
5° giorno: Creatinina gr. 1.17 per mille; acido urico gr. 0.20 per mille;
6° giorno: Ha luogo l'esercizio affaticante.

Durata dell'affaticamento ore 1.45: Resistenza unitaria 9 Kg. Totale del lavoro compiuto Kg. 32.000.

Urine emesse prima dell'esercizio affaticante: Creatinina gr. 1.20 per mille; acido urico gr. 0.21 per mille.

Urine emesse subito dopo l'esercizio affaticante: Creatinina gr. 1.59 per mille; acido urico gr. 0.32 per mille.

Urine emesse nelle 6 ore successive all'esercizio affaticante: Creatinina gr. 1.76 per mille; acido urico gr. 0.40 per mille.

Urine emesse dalle 6 alle 24 ore successive all'esercizio affaticante: Creatinina gr. 1.63 per mille; acido urico gr. 0.33 per mille.

Urine emesse dalle 24 alle 48 ore successive all'esercizio affaticante: Creatinina gr. 1.24 per mille; acido urico gr. 0.25 per mille.

Caso VII. — P. N. di anni 23. — A dieta abituale: Creatinina gr. 1.35 per mille; acido urico gr. 0.25 per mille.

Si inizia la dieta acreatininica:

1° giorno: Creatinina gr. 1.21 per mille; acido urico gr. 0.23 per mille;
2° giorno: Creatinina gr. 1.18 per mille; acido urico gr. 0.25 per mille;
3° giorno: Creatinina gr. 1.24 per mille; acido urico gr. 0.25 per mille;
4° giorno; Creatinina gr. 1.20 per mille; acido urico gr. 0.24 per mille;
5° giorno: Creatinina gr. 1.12 per mille; acido urico gr. 0.21 per mille;
6° giorno: Ha luogo l'esercizio affaticante.

Durata dell'affaticamento ore 1,35: Resistenza unitaria 9 Kg. Totale del lavoro compiuto Kg. 28.600

Urine emesse prima dell'esercizio affaticante: Creatinina gr. 1.12 per mille; acido urico gr. 0.22 per mille.

Urine emesse subito dopo l'esercizio affaticante: Creatinina gr. 1.41 per mille; acido urico gr. 0.30 per mille.

Urine emesse nelle 6 ore successive all'esercizio affaticante: Creatinina gr. 1.96 per mille; acido urico gr. 0.37 per mille.

Urine emesse dalle 6 alle 24 ore successive all'esercizio affaticante: Creatinina gr. 1.52 per mille; acido urico gr. 0.29 per mille.

Urine emesse dalle 24 alle 48 ore successive all'esercizio affaticante: Creatinina gr. 1.13 per mille; acido urico gr. 0.22 per mille.

Caso VIII. — A. G. di anni 23. — A dieta abituale: Creatinina gr. 1.39 per mille; acido urico gr. 0.32 per mille.

Si inizia la dieta acreatininica:

1° giorno: Creatinina gr. 1,20 per mille; acido urico gr. 0.30 per mille;
2° giorno: Creatinina gr. 1.18 per mille; acido urico gr. 0.27 per mille;
3° giorno: Creatinina gr. 1.21 per mille; acido urico gr. 0.28 per mille;

4° giorno: Creatinina gr. 1.16 per mille; acido urico gr. 0.26 per mille;
5° giorno: Creatinina gr. 0.98 per mille; acido urico gr. 0.23 per mille;
6° giorno: Ha luogo l'esercizio affaticante.

Durata dell'affaticamento ore 1,45: Resistenza unitaria 9 Kg. Totale del lavoro compiuto Kg. 26.000.

Urine emesse prima dell'esercizio affaticante: Creatinina gr. 1.05; acido urico gr. 0.22 per mille.

Urine emesse subito dopo dell'esercizio affaticante: Creatinina gr. 1.34 per mille; acido urico gr. 0.34 per mille.

Urine emesse nelle 6 ore successive all'esercizio affaticante: Creatinina gr. 1.71 per mille; acido urico gr. 0.38 per mille.

Urine emesse dalle 6 alle 24 ore successive all'esercizio affaticante: Creatinina gr. 1.44 per mille; acido urico gr. 0.31 per mille.

Urine emesse dalle 24 alle 48 ore successive all'esercizio affaticante: Creatinina gr. 1.03 per mille; acido urico gr. 0.25 per mille.

Per maggiore chiarezza, riassumo i principali risultati nelle seguenti tabelle:

TABELLA I. — *Eliminazione della Creatinina.*

N. dell'esperimento	Eliminazione della Creatinina per mille grammi di urina							Affaticamento		
	a dieta normale gr.	a dieta acreatinin. 5-8 giorni gr.	prima dell'affaticamento gr.	subito dopo l'affaticamento gr.	6 ore dopo gr.	6-24 ore dopo gr.	24-48 ore dopo gr.	Resist. unitaria in Kg.	Durata	Lavoro totale, in Kgm.
I.	1.37	1.20	1.18	1.48	1.81	1.63	1.15	9	ore 1.20	23.000
II.	1.62	1.31	1.35	1.70	2.16	1.81	1.34	9	ore 1.40	21.000
III.	1.48	1.13	1.20	1.57	1.94	1.71	1.14	9	ore 1.20	20.500
IV.	1.82	1.48	1.48	1.85	2.19	1.80	1.45	9	ore 1.55	32.000
V.	1.57	1.31	1.32	1.77	2.05	1.59	1.30	9	ore 1.40	30.500
VI.	1.49	1.17	1.20	1.59	1.76	1.63	1.24	9	ore 1.45	32.000
VII.	1.35	1.12	1.12	1.41	1.96	1.52	1.13	9	ore 1.35	28.600
VIII.	1.39	0.98	1.05	1.34	1.71	1.44	1.03	9	ore 1.45	26.000

TABELLA II. — *Eliminazione dell'Acido urico.*

N. dell'esperimento	Eliminazione dell'Acido urico per mille grammi di urina							Affaticamento		
	a dieta normale gr.	a dieta acreatinin. 5-8 giorni gr.	prima dell'affaticamento gr.	subito dopo l'affaticamento gr.	6 ore dopo gr.	6-24 ore dopo gr.	24-48 ore dopo gr.	Resist. unitaria in Kg.	Durata	Lavoro totale, in Kgm.
I.	0.31	0.26	0.26	0.30	0.42	0.36	0.30	9	ore 1.20	23.000
II.	0.36	0.25	0.26	0.29	0.35	0.31	0.31	9	ore 1.40	21.000
III.	0.31	0.25	0.25	0.34	0.39	0.34	0.33	9	ore 1.20	20.500
IV.	0.38	0.31	0.30	0.42	0.47	0.40	0.31	9	ore 1.55	32.000
V.	0.28	0.22	0.21	0.36	0.40	0.31	0.27	9	ore 1.40	30.500
VI.	0.29	.20	0.21	0.32	0.40	0.33	0.25	9	ore 1.45	32.000
VII.	0.25	0.21	0.22	0.30	0.37	0.29	0.22	9	ore 1.35	28.600
VIII.	0.32	0.23	0.22	0.34	0.38	0.31	0.25	9	ore 1.45	26.000

IV. — L'esame dei risultati sperimentali merita alcune considerazioni. La dieta acreatininica, rigorosamente osservata, la privazione di alcool, e lo stato di relativo riposo hanno in tutti gli otto casi da me esaminati indotto una semplice diminuzione nell'eliminazione della Creatinina.

Fin dal primo giorno di dieta noi abbiamo osservato che il tasso di eliminazione per mille grammi di urina subisce un abbassamento variabile dal 0,12 al 0,20%. Tale diminuzione è persistente, e tende a farsi più notevole nei giorni successivi, mentre ancora i pazienti sono a dieta speciale ed in istato di relativo riposo. Abbiamo così avuto diminuzioni che raggiungono il mezzo grammo per mille, sulle cifre di eliminazione a dieta abituale.

Per altro, il tasso di eliminazione, raggiunta una certa cifra, non discende ulteriormente, ma si mantiene costante, ad onta del prolungarsi della dieta acreatininica.

Tale circostanza ci mostra come la dieta abbia una certa importanza sul tasso di eliminazione della Creatinina, ma non ne sia l'arbitra assoluta.

I risultati ottenuti dopo gli esercizi affaticanti si prestano anch'essi a rilievi di qualche interesse.

Nelle urine emesse subito dopo l'affaticamento si nota un certo aumento, non molto sensibile (di gr. 0,29/0,51 per mille), che raggiunge o sorpassa di poco le cifre ottenute prima che il paziente iniziasse la dieta acreatininica.

Un notevole aumento si ha invece nelle urine emesse durante le 6 ore successive all'affaticamento. Si sono avuti, infatti, aumenti che vanno da gr. 0,56 a gr. 0,87 per mille.

Non si scorge diretta proporzionalità tra gli aumenti ottenuti e la durata dell'esercizio muscolare o la quantità totale di lavoro compiuto dal soggetto. Nella determinazione di queste variazioni entra evidentemente in campo un terzo coefficiente, cioè la reazione fisiologica individuale alla fatica, che varia naturalmente da individuo ad individuo.

Si inizia poi la curva discendente, notevole già nelle urine esaminate successivamente (dalle 6 alle 24 ore dopo l'esercizio affaticante), e notevolissima poi nelle urine delle successive 24 ore (48 ore dall'affaticamento), in cui in quasi tutti gli esperimenti si raggiunge il livello di prima dell'affaticamento, ed in 5 degli 8 casi si hanno cifre ancora più basse (Esperim. I, II, IV, V, VIII).

Tali risultati ci illustrano sufficientemente quale parte abbia il prolungato esercizio muscolare nella eliminazione della Creatinina.

E poichè non abbiamo alcun motivo per ammettere che la Creatinina sia una sostanza di riserva dell'organismo, che si elimini con soglia, dobbiamo ritenere che la maggiore eliminazione sia in relazione ad una maggior produzione della sostanza stessa.

Risulta quindi dagli esperimenti fatti che il naturale consumo dei tessuti dell'organismo, che viene reso più sensibile dall'affaticamento prolungato ed esauriente, influenzi anch'esso notevolmente la produzione (e la conseguente eliminazione) della Creatinina.

In sostanza ci appare indiscutibile il legame ed il rapporto tra la produ-

zione di Creatinina e la degradazione delle proteine muscolari, siano esse di origine esogena (alimenti) od endogena.

La Creatininuria viene influenzata, infatti, tanto dall'affaticamento, che rappresenta un'occasione di maggior consumo per i tessuti, quanto dalla ingestione di alimenti carnei; e quando venga meno tanto l'uno (stato di relativo riposo), quanto l'altro (dieta acarnea) di questi due elementi, essa, pur considerevolmente diminuita, non discende mai, come abbiamo visto nei nostri esperimenti, al disotto di un certo livello, per la degradazione che le proteine muscolari subiscono normalmente. A questa degradazione naturale, che, a nostro avviso, non costituisce che uno degli elementi del coefficiente Creatininico può forse mettersi in relazione la interpretazione che il Pekelharing dà della Creatininuria, che egli ritiene legata esclusivamente alla tonicità muscolare.

Non crediamo possibile stabilire nettamente se nella determinazione del coefficiente Creatininico prevalga costantemente l'elemento esogeno o quello endogeno; ci sembra infatti chiaro che prevalga volta a volta indifferentemente l'uno o l'altro, secondo le circostanze (affaticamento, ingestione di cibi, etc.), e sotto l'influenza di quel « quid » che, diverso per ogni individuo, rappresenta la reazione fisiologica soggettiva ai diversi stimoli.

Per quel che riguarda l'acido urico, osserviamo che la curva di eliminazione presenta le stesse caratteristiche osservate per la Creatinina, almeno nelle linee generali.

V. — Dal complesso delle ricerche eseguite, riteniamo di poter trarre le seguenti conclusioni:

I. La dieta acarnea, la privazione di alcool, ed il riposo relativo deprimono sensibilmente il tasso di eliminazione della Creatinina, quale si ha nelle condizioni abituali.

II. Tale depressione, per altro, raggiunto un certo limite, non lo oltrepassa, per quanto si prolunghino le condizioni suddette.

III. Perdurando la dieta acreatininica, un esercizio muscolare intenso ed affaticante eleva notevolmente il tasso di eliminazione della Creatinina.

IV. Tale aumento si verifica già nelle urine emesse subito dopo l'esercizio muscolare affaticante, ma raggiunge il suo acme nelle urine emesse durante le 6 ore successive.

V. Tale aumento non appare strettamente proporzionale alla quantità di lavoro compiuto o alla durata dell'esercizio affaticante, ma è piuttosto da ritenersi in funzione di questi due elementi, e sopratutto di un terzo, che noi identifichiamo nella reazione fisiologica individuale alla fatica.

VI. Durante le 48 ore susseguenti all'esercizio muscolare affaticante, perdurando la dieta acreatininica e lo stato di relativo riposo, il tasso di eliminazione della Creatinina, dopo aver raggiunto il massimo nelle prime sei ore, diminuisce gradualmente fino a raggiungere le cifre ottenute prima dell'affaticamento, e talora anche più basse.

VII. La curva di eliminazione dell'acido urico nelle urine, nelle stesse condizioni di esperimento, segue lo stesso andamento, almeno nelle linee generali.

VIII. Questi risultati ci fanno ritenere indiscutibile l'esistenza di uno stretto legame tra la produzione e la eliminazione della Creatinina e la degradazione delle proteine muscolari, siano esse di origine endogena, o di origine esogena (alimentazione carnea), e ci spiegano in che modo lo affaticamento intenso, che rappresenta una causa di maggior consumo per i tessuti dell'organismo, faccia aumentare notevolmente la Creatininuria abituale.

BIBLIOGRAFIA.

D. Baldi. *L'escrezione della Creatinina durante il digiuno, e la sua formazione nell'organismo.* Lo Sperimentale, 1889.

G. Benedikt a. V. C. Myers. *The determination of Creatine and Creatinine.* The American Journal of Physiology, 1907, 18, 397.

O. E. Clesson. *The elimination of Creatinine.* The American Journal of Physiology, 1906, 16, 252.

G. Dorner. *Zur bildung von Kreatin und Kreatinin im Organismus, besonders des Kaninches.* Zeitschrift für Physiologische Chemie, 1907, 52, 225.

O. Folin. *Beitrag zur Chemie des Kreatinins und Kreatins im Harn.* Zeitschrift f. Physiol. Chemie, 1904, 41, 223.

O. Folin. *Approximately complete analyses of thirthy «normal» urines.* The American Journal of Physiology, 1905, 73, 45.

H. Gregor. *Beiträge zur Physiologie des Kreatinins.* Zeitschrift für Physiologie, 1901, 31, 98.

C. I. C. van Hoogenhuyzi u. H. von Verploegh. *Beobachtungen ueber die Kreatininsausscheidung beim Menschen.* Zeitschrift für Physiologische Chemie, 1905, 46, 415.

Id. Id. *Weitere Beobachtungen, usw.* Zeitschrift für Physiologische Chemie, 1908, 57, 161.

M. Jaffè. *Ueber den Niederschlagen, welchen Pikrinsäure in normalen Harn erzeugt, und ueber eine neue Reaktion des Kreatinins.* Zeitschrift für Physiologische Chemie, 1886, 10, 391.

P. Kathkart. *The influence of Carboydrates and fats on protein metabolism.* The Journal of Physiology, 1919, 39, 311.

O. Of Klercher. *Beitrag zur Kenntniss des Kreatins und Kreatinins in Stoffwechsel des Menschen.* Biochemische Zeitschrift, 1907, 45.

La Mendola. *Ricerche sui rapporti tra eliminazione della Creatinina e Creatina muscolare.* Annali di Clinica Medica, 1921, 133.

Meissner. *Ueber die Ausscheidung des Kreatins, Kreatinins usw.* Zeitschrift rat. Med., 1868, 31, 283.

Oddi e Tarulli. *L'eliminazione della Creatinina nel lavoro muscolare e la sua formazione nell'organismo.* Biologia, 1893, 29, 384.

C. A. Pekelharing u. van Hoogenhuyzi. *Die Bildung des Kreatins im Muskel beim Tonus und Starre.* Zeitschrift für Physiologische Chemie, 1910, 64, 262.

Id. Id. *Die Kreatininausscheidung beim Muskeln, unter dem Einfluss von Muskeltonus.* Zeitschrift für Physiologische Chemie, 1911, 75, 207.

A. Roncato. *L'eliminazione della Creatinina in rapporto alla funzione muscolare.* Atti della Società Chirurgica di Padova, 1924.

A. Roncato *L'escrezione della Creatinina in rapporto all'età ed alla funzione tonica muscolare.* Archivio di Scienze Biologiche, 1924, vol. 5, fasc. 3-4.

V. Scaffidi. *Sulle modificazioni del ricambio della Creatinina e Creatina nella fatica.* Lo Sperimentale, 1911, 64, 781-89.

Schultz. *Der Verlauf des Kreatininsausscheidung im Harn des Menschen, mit besonderer Berücksichtung des influsses des Muskelarbeit.* Pflugers's Archiv, 1921, 126.

P. Shaffer. *The excretion of Kreatinin and Kreatin in Health and Disease.* The American Journal of Physiology, 1908, 9, 23, 1.

V. Tomaschung. *Ueber den Verlauf des Harnsäureasscheidung beim Menschen.* Ingang. Diss. Greisswald., 1897.

S. Weber. *Physiologisches zur Kreatininsfrage.* Archiv Experim. Pathologie und Pharmakologie, 1907, 58, 93.

Roma, 1925 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier — V. Ascoli, dir. e resp.

Anno XXXII Roma, 1° Agosto 1925 Vol. XXXII-M (fasc. 8)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI
Clinico Medico di Roma

SOMMARIO

Il Policlinico *fa parte dell'Associazione internazionale della stampa, ne segue le norme. Pubblica in fine d'ogni memoria un breve* sunto *o le* conclusioni *scritte dall'autore.*

LAVORI ORIGINALI

I.

Istituto di Clinica Medica Generale della R. Università di Torino
Prof. F. Micheli, direttore

La milza nella patologia delle malattie emorragiche

Dott. Prospero Mino, assistente onorario.

SOMMARIO.

INTRODUZIONE.

La sistemazione di quelle forme morbose, che sono caratterizzate dalla manifestazione di emorragie cutanee e mucose più o meno imponenti ed aventi decorso variamente protratto nel tempo, rappresenta oggi ancora un problema di patologia umana solo parzialmente risolto. Già il nome stesso col quale esse vengono comunemente indicate, vale a dire quelle di malattie emorragiche, sta ad indicare, colla valorizzazione di un sintoma appariscente, ma non riconducibile ad un agente causale unico, la mancanza di una sicura individualizzazione dei fenomeni morbosi clinicamente rilevabili. Peggio ancora quando essi vengano indicati col nome di diatesi emorragiche, perchè

tale denominazione implica la decisa loro dipendenza da momenti costituzionali, endogeni, che se possono (e lo sono in realtà) essere invocati per alcune di queste forme morbose, mancano invece, in senso stretto, in molte altre.

Dal gruppo delle malattie emorragiche, che viene ancora conservato nella patologia fino a che sia possibile una più precisa assegnazione di tutte le forme in esso comprese, già sono stati separati due quadri clinicamente ben netti, con sicura base etiologica l'uno, con caratteri ben precisi e di solito facilmente e costantemente rilevabili, l'altro. E precisamente lo scorbuto dell'adulto e del bambino (m. di Barlow), che fanno parte delle avitaminosi (qualunque possa essere il meccanismo ultimo interposto fra la deficenza alimentare e la manifestazione emorragica) e la emofilia, dove il fattore costituzionale è tipicamente manifesto, con ben definito modo di trasmissione ereditaria, con caratteri clinici ed ematologici ben netti e che rientra così nel gruppo delle malattie ereditarie o costituzionali.

Dall'esame delle forme che residuano, si deve constatare, senza in alcun modo forzare la evidenza dei dati clinici, che è possibile distinguervi alcuni gruppi omogenei e chiaramente indipendenti, aventi ciascuno per sè una propria fisionomia ben determinata. E precisamente:

1) Una serie di quadri, clinicamente caratterizzati da emorragie gravi o gravissime, cutanee e mucose, con particolari alterazioni del sangue (tempo di coagulazione in limiti prossimi alla norma, tempo di emorragia prolungato, retrazione del coagulo assente, resistenza vasale diminuita, piastrine fortemente diminuite di numero) senza altri fenomeni clinici concomitanti di qualche rilievo, insorgenti ad accessi senza cause occasionali speciali, per lo più con precedenti anamnestici personali e spesso familiari di manifestazioni emorragiche più o meno gravi, e che presentano decorso cronico con intervalli di tempo più o meno grandi tra i vari accessi.

È la forma che è stata designata col nome di morbo di Werlhof, di trombopenia essenziale (Frank) di porpora trombolitica (Kaznelson) di trombastenia emorragica ereditaria (Glanzmann) di emogenia (Emile-Weil), e che noi diciamo *porpora idiopatica, costituzionale* o *malattia di Werlhof-Glanzmann.*

2) Un gruppo apparentemente polimorfo, ma i cui componenti presentano un insieme di caratteri clinici ed ematici tanto vicini da giustificare la loro riunione in un unico complesso. Si tratta di stati morbosi caratterizzati essenzialmente dalla comparsa di emorragie cutanee, con emorragie delle mucose (naso, bocca, intestino) di intensità solo eccezionalmente forte, accompagnate sempre da sintomi clinici svariati, come tumefazioni e dolori alle articolazioni, eritemi, edemi cutanei, orticaria, dolori nevralgici a tipo polineuritico, coliche intestinali con melena, lesioni renali a tipo emorragico con albuminaria e cilindruria, talora, non sempre, con movimenti febbrili non molto rilevanti e transitori, senza particolari modificazioni del sangue (tempo di coagulazione, di emorragia, retrazione del coagulo, resistenza vasale, numero delle piastrine in limiti prossimi alla norma). La malattia, di lieve entità, salvo casi rari, decorre a *poussées* successive, per scomparire in un periodo di mesi.

È la porpora atrombopenica (Schultz) o (in parte) la porpora anafilattoide (Glanzmann, Fonio) o tossicosi capillare emorragica (Frank) o porpora reumatoide (Hutinel) e che noi riuniamo nel nome di *porpora di Schoenlein-Henoch.*

3) Un gruppo di manifestazioni emorragiche strettamente dipendenti da stati morbosi clinicamente rilevabili e ben noti, dei quali esse rappresentano una conseguenza diretta, se anche possa tuttora mettersene in discussione la patogenesi. Sono qui comprese tutte quelle forme, lievi, gravi e gravissime, che si verificano nel decorso di stati infettivi acuti (ileotifo, meningite cerebro-spinale acuta, scarlattina, ecc.) o cronici (tubercolosi, più raramente sifilide) o di gravi malattie del sangue (anemie gravi, leucemie) o di malattie del fegato, del midollo osseo (carcinosi metastatica) o in seguito ad intossicazioni gravi (arsenico, fosforo, ossido di carbonio) e da noi indicate col nome di *porpora sintomatica.*

*
* *

Nella indagine delle cosidette malattie emorragiche l'attenzione degli studiosi è stata da lungo tempo rivolta ai rapporti che esistono tra alcune di esse e la milza.

Splenomegalie di grado maggiore o minore accompagnano non di rado queste forme morbose. Mentre alcuni AA. non ne fanno cenno, oppure le escludono, come Eppinger e Frank, non si può negare che molti casi del primo gruppo, cioè di porpora idiopatica, siano realmente accompagnati da un tumor di milza più o meno pronunciato (p. e. Türk, Trembur, Duke, Bensaude e Rivet, Hayem, Steiger, Esmein, Foerster, Cori, Brill e Rosenthal, Schmidt, Kaznelson, Hitzrot, ecc.). L'importanza di questa constatazione va rilevata specialmente per l'analogia, che anche sotto questo aspetto, esiste tra la porpora idiopatica e l'ittero emolitico, e per l'appoggio che ne deriva alla concezione, che riporta l'etiopatogenesi di questa malattia essenzialmente alla milza. Anche nei quadri che rientrano nel secondo gruppo si riscontrano frequenti accenni a splenomegalia, che in parte può anche essere riportata alle cause di natura apparentemente infettiva che sono forse in giuoco nella etiologia di queste forme.

Minor importanza ha invece la presenza di un tumor di milza nelle forme del 3º gruppo, nel quale, come si è detto, le manifestazioni emorragiche sono una conseguenza secondaria di altri stati morbosi ben definiti, nei quali l'ingrandimento di volume della milza può far parte della malattia fondamentale.

Di per sè dunque la splenomegalia, non rappresentando nelle malattie emorragiche un sintoma costante, usufruibile a scopo di diagnosi differenziale, non potrebbe giustificare una speciale trattazione dei rapporti tra milza e malattie emorragiche. I quali sono invece messi in evidenza in modo brillante dai risultati che la terapia di alcune di queste forme morbose ha ottenuto con procedimenti di cura che interessano direttamente e indirettamente la milza. Vale a dire con la splenectomia, colla legatura dell'arteria splenica e col trattamento della milza con raggi X.

È pertanto conveniente vedere in breve rassegna come possano attualmente essere considerati i rapporti intercorrenti tra milza e malattie emorragiche.

La separazione di queste in gruppi diversi va tenuta presente nello studio della eventuale influenza che la milza vi può esercitare ed a rigor di termini si dovrebbe esaminarla partitamente per ciascuno di essi. I dati finora ottenuti rendono in realtà più conveniente seguire una via di analisi diversa, vale a dire confrontare le nozioni odierne sull'influenza che la milza esercita nei vari momenti che entrano in giuoco nella produzione del fenomeno morboso emorragico. Si evita così di dare più di quanto sia forse conveniente una posizione predominante alla milza nella etiopatogenesi di una piuttosto che di un'altra delle varie forme in cui abbiamo distinto le malattie emorragiche ,e non si esclude la eventuale possibilità di valutare di volta in volta l'intensità della lesione splenica dalla ricerca del grado di alterazione dei singoli fattori, ove un rapporto preciso tra milza e uno o più di questi possa essere sicuramente accertato.

I. — La milza e i fattori del fenomeno emorragico-emostatico.

Milza e piastrine. — L'importanza che le piastrine hanno o meglio avevano assunto nel processo della coagulazione del sangue, nella formazione dei trombi vasali, nella emostasi rende conveniente di esaminare prima di tutto i rapporti eventuali, che legano la milza al ricambio piastrinico. Senza entrare nella questione della origine delle piastrine, pare che la milza non concorra normalmente alla formazione delle piastrine. Le cellule giganti del midollo osseo di Bizzozero, i cosidetti megacariociti, sono ritenuti dalla maggior parte degli AA. gli elementi produttori delle piastrine, sia nella loro sede nel midollo osseo, sia quando essi anormalmente entrano in circolo. Alcuni AA. però

persistono nella convinzione che anche le cellule perivasali dei vasi splenici possano dare luogo in condizioni speciali a quadri assai vicini a quelli osservati da Foà e da interpretarsi realmente come elementi in piastrinopoiesi. Cesaris-Demel in modo speciale ritiene che la piastrinogenesi si svolga anche normalmente nella milza.

In condizioni normali la milza presenta un numero di piastrine abbondante, ma non eccessivo, in rapporto colla larga vascolarizzazione di questo organo. Patologicamente sono stati descritti reperti interpretati come aumento della quantità delle piastrine endospleniche nella sepsi, e specialmente nella scarlattina (Bernhard). Le Sourd e Pagniez avrebbero trovato aumento in seguito a ripetuti salassi, che essi interpretano come segno di una possibile attività piastrinopoietica della milza. All'opposto il Kaznelson interpreta la presenza di una grande quantità di piastrine in una milza di un individuo affetto da porpora idiopatica come un segno di aumentata piastrinolisi. In realtà la milza non pare abbia nei rispetti della piastrinogenesi un comportamento essenzialmente differente da quello che essa svolge nella eritropeiesi. Che cioè, senza escludere che essa, come parte del sistema emopoietico in generale, possa in particolari condizioni presentare una qualche attività piastrinopoietica, sia dovuta a megacariociti metastatici o sia a trasformazione di fibrocellule perivasali, la milza non concorra normalmente alla produzione di piastrine.

Eliminata, in accordo con quasi tutti gli AA. la concezione di una speciale attività piastrinopoietica della milza, resta invece da esaminare un'altra funzione che molti AA. credono si debba assegnare a questo organo e precisamente quella di distruggere normalmente le piastrine, così come avviene per i globuli rossi. Gli argomenti sui quali si appoggia questa opinione sono molteplici e derivano dall'osservazione di fenomeni provocati sperimentalmente ed osservati in condizioni patologiche, i quali culminano nella constatazione che l'asportazione della milza è seguita da un aumento del numero delle piastrine e che certi stati patologici di trombopenia scompaiono quando la milza venga asportata.

L'ipotesi di una funzione piastrinolitica della milza, che risulta già accennata in antichi lavori di Foà e Carbone, Aschoff, Schridde, ecc., è stata più recentemente vivamente richiamata dal Kaznelson a proposito della etiopatogenesi di alcune forme di porpora con forte diminuzione del numero delle piastrine, che tale A. indica appunto col nome di porpora trombolitica. A parte la giustificazione o meno di una tale denominazione, il concetto di un'azione trombolitica della milza è accettato da molti AA. ed esso ha avuto una conferma abbastanza dimostrativa nel reperto riferito dalla Dr. Cori che nel sangue della vena splenica dell'uomo si trova una quantità di piastrine minore che non nel sangue venoso periferico. L'interpretazione di Seeliger che questo reperto debba ricondursi alla diversa rapidità della corrente di afflusso del sangue appare abbastanza artificiosa. Nel cane (normale) invece non vi sarebbe secondo Foà alcuna differenza. Nessuna difficoltà d'altra parte osta alla accettazione di un tale concetto. La milza rappresenta in realtà un organo o meglio la parte più importante di tutto un sistema al quale non si può negare di avere funzioni cateretiche sugli elementi del sangue.

Riassumendo, si può ritenere che la milza esercita sulle piastrine un'azione intesa essenzialmente a diminuirne il numero.

Milza e coagulazione del sangue. — Gli elementi che concorrono a regolare la coagulazione del sangue, intesa nel senso di coagulazione del sangue fuori dai vasi sanguigni, non sono tuttora interamente noti e la discussione sul modo di considerare questo interessante fenomeno è assai viva. Non è perciò possibile per ora una sicura affermazione sulla eventuale influenza della milza, di cui in questi ultimi tempi si è trattato anche lungamente in seguito alla proposta di irradiare la milza a scopo emostatico (Stephan). Sperimentalmente si è visto che l'irradiazione della milza produce un accorciamento del tempo di coagulazione del sanque e che in pratica favorisce la scomparsa di manifestazioni emorragiche. Se questo fatto è ormai accertato, non è però con ciò pos-

sibile affermare che esso stia a indicare una influenza della milza sulla coagulazione del sangue. Infatti gli stessi risultati sperimentali si possono ottenere irradiando altri organi, oppure anche semplicemente le mani o un tratto di un grande vaso (per es., i vasi del triangolo di Scarpa) oppure anche la sola cresta di un gallo. Non solo, ma anche irradiando sangue citratato in vitro, oppure sangue conservato in una vena si ottiene colla irradiazione un acceleramento della coagulazione (Feissly).

L'azione terapeuticamente utile dell'irradiazione della milza va piuttosto riferita alla ricchezza della sua vascolarizzazione ed alla massa di sangue che viene così colpita dai raggi X, che non ad un'azione particolare della milza nel fenomeno della coagulazione.

Nè alcuni risultati negativi della irradiazione della regione splenica dopo splenectomia osservati da Wöhlisch e da Lotsch infirmano il valore delle osservazioni fatte irradiando altri organi, nè bastano per conferire alla milza, in quanto tale, una funzione particolare nella coagulazione del sangue. Concordano con questa nostra opinione i risultati delle ricerche sulla coagulazione dopo splenectomia, che non permettono di rilevare modificazioni particolari (Schultz, Wöhlisch, Stuber). L'osservazione di un acceleramento della coagulazione dopo la splenectomia fatta da Heun è del tutto isolata.

Milza e tempo di emorragia. — Vogliamo considerare separatamente i rapporti eventuali tra milza e tempo di emorragia perchè è necessario tenere ben distinto questo fenomeno da quello della coagulazione del sangue. Il tempo di emorragia è un processo al quale prendono parte numerosi elementi, concorrenti a produrre la cessazione della fuoriuscita di sangue da una ferita; elementi multipli, tra i quali il fenomeno della coagulazione del sangue non rappresenta che uno e non certo il più importante dei fattori. Basti pensare che il tempo di emorragia sperimentale negli emofillici non è superiore alla norma, mentre il tempo di coagulazione è assai prolungato, e che viceversa nella porpora idiopatica il tempo di emorragia è fortemente prolungato, mentre il tempo di coagulazione non è sensibilmente alterato.

Sui rapporti della milza col tempo di emorragia non si hanno finora che dati piuttosto scarsi, sufficienti però a mettere in evidenza che la sua funzione non è indifferente al regolare svolgimento di questo fenomeno. come risulta dal fatto che l'asportazione della milza esercita una favorevole azione sul tempo di emorragia, ritornandolo alla norma.

Milza e resistenza vasale. — Al fenomeno precedente si ricollega quello della possibile azione della milza sulla regolazione della resistenza vasale. In alcuni casi (Spitz, Frank, Kaznelson, Ehrenberg) in cui la splenectomia è stata preceduta dall'esame della resistenza vasale si è osservato che essa ritornava normale dopo l'intervento, a distanza più o meno grande (fino a tre mesi) dall'atto operativo. Anche in seguito alla irradiazione della milza si è visto che la resistenza vasale anormalmente diminuita ritorna alla norma.

Non si può quindi negare che la milza eserciti una influenza sui vasi capillari. Ne sono una prova sicura i risultati che si ottengono in caso di aumento patologico della permeabilità vasale, non tanto colla irradiazione della milza (potendosi in questo caso obbiettare che il miglioramento può anche essere in rapporto con azioni dipendenti dalla grande quantità di sangue irradiato, ecc.) ma colla splenectomia. Se poi tale azione sia dovuta a secrezioni interne particolari della milza, ad azione diretta sui vasi, oppure si eserciti per via indiretta attraverso il sistema nervoso vegetativo, od al sistema delle ghiandole a secrezione interna, non è possibile accertare. Più probabilmente qui come in molti altri problemi analoghi la funzione della milza rappresenta uno degli elementi che regolano quell'insieme di processi biologici dal cui equilibrio dipende la normale permeabilità vasale. La lesione di uno di essi, nel nostro caso la milza, determinerà sempre lo stesso effetto finale, senza che si debba perciò ritenere che a questo solo sia da ricondursi la regolazione del fenomeno complesso.

Milza e retrazione del coagulo. — Non è conosciuta una diretta influenza della milza

sulla retrazione del coagulo. Questo fenomeno assai interessante e importante non ha a quanto pare un rapporto diretto con una funzione della milza. Per altro un'azione indiretta viene esercitata dalla milza in quanto essa influenza il numero delle piastrine che in parte modificano la retrazione del coagulo.

II. — Influenza di modificazioni artificiali della milza sulle malattie emorragiche.

La splenectomia. — A rendere più interessante, anche praticamente, l'indagine della funzione della milza nella etiopatogenesi delle malattie emorragiche hanno contribuito i dati ottenuti colla splenectomia nell'uomo. Questo intervento, al quale già aveva accennato Glanzmann (1916) è stato proposto ed effettuato in un caso di cosidetta trombopenia essenziale da Kaznelson e successivamente da numerosi AA. Crediamo conveniente riunire qui in breve i dati che vi riferiscono per vedere poi sulla scorta dei risultati ottenuti le conseguenze generali che se ne possono trarre.

Caso I (Kaznelson). — Donna di 36 anni. Fin da giovinetta forti emorragie cutanee, epistassi infrenabili, menorragia. Rimedi interni senza risultato. Gbl. r. 3.792.000. Piastr. 200. Tempo di emorr. 3'. Poichè le emorragie non cessano e vi sono segni di emorr. meningea si fa la splenectomia. Dopo l'operazione la discrasia è come abolita di colpo. Dopo due giorni: Piastr. 600.000. Retrazione presente. Le emorragie scompaiono per non più ricomparire. Mestruazioni di 2-3 giorni.

Dopo tre anni stato sempre perfetto. Piastr. 173.000. Retrazione del coagulo presente.

Dopo 6 anni e mezzo sempre bene. Piastr. oltre 100.000.

Caso II (Kaznelson). — Ragazza di 27 anni. Da 7 anni epistassi, forti emorr. cut. mestruazioni profuse anche di 6 settimane. Glb. r. 3.184.000. Emoglb. 37 %. Piastr. 500. Splenectomia.

Dopo tre giorni dall'operazione: Piastr. 246.000, più tardi 10-33.000.

Condizioni assai migliorate. Emoglb. 96 %. Mestruazioni di 3-4 giorni, non epistassi, talora macchie cutanee.

Dopo sei anni paz. in condizioni perfette. Due parti a decorso regolare. Solo talora poche petecchie. Piastr. 20-60.000.

Caso III (Kaznelson). — Ragazza di 11 anni. Presenta da tre anni emorr. cutanee, nasali e intestinali. Piastrine 6-700. Retrazione assente.

Splenectomia.

Dopo tre giorni dall'operazione; Piastrine 267.000. Petecchie rare e rare epistassi. Stato generale migliorato.

Dopo 6 anni l'a. sta bene. Ebbe solo un'emorragia grave da aborto, cessata col raschiamento. Piastr. 2-60.000.

Caso IV (Kaznelson). — Ragazza di 20 anni. Da alcuni mesi forti emorr. dal naso e dalle gengive. Mestruazioni di lunga durata (14 giorni). Anemia forte. Emoglb. 74 %. Glb. r. 2.628.000. Piastr. 1.800. Retrazione assente.

Irradiazione della milza con risultato del tutto negativo.

Splenectomia (anestesia lombare). Morte durante l'operazione.

Caso V (Kaznelson). — Donna di 30 anni. Fin da bambina petecchie e forti epistassi. Mestruazioni infrenabili. Anemia grave. Splenomegalia. Emoglb. 43 %. Glb. r. 3.056.000. Piastr. 1.360.

Proteinoterapia, pituitrina senza risultato. Aumentando l'anemia si fa la splenectomia.

Dopo due ore dall'operazione: Piastr. 42.000.

Dopo un giorno dall'operazione; Piastr. 385.000. Dopo due giorni 530.000. Dopo 5 settimane 963.000.

Le emorragie cessano subito dopo l'operazione. L'anemia scompare. Glb. r. 6.000.000. Mestruazioni ancora irregolari, ma non più di tre giorni. In seguito piastrine normali 200.000.

CASO VI (HAUCKE-STEINBRINCK). — Ragazza di 5 anni, sofferente da 2 anni di porpora emorragica. Piastrine sempre meno di 30.000; ematemesi, epistassi persistente. Stato generale grave per peggioramento acuto. Glb. r. 1.770.000. Piastr. 700. Emoglb. 15 %. Tempo di emorr. 37'.

Dopo la splenectomia le emorragie cessano subito. Esami ripetuti in seguito dànno: Piastrine 8-10.000.

Dopo 2 mesi e mezzo dall'operazione Glb. r. 6.740.000. Piastr. 19.226. Emoglb. 62 %.

Dopo 6 mesi: compaiono più solo alcune petecchie e piccole emorr. alle mucose, tempo di coagulazione normale, tempo di emorr. 7'.50'', laccio appena accennato, retrazione in traccie (dopo 24 ore). Glb. r. 4.650.000. Piastr. 3.300. Emoglb. 81 %.

CASO VII (BENECKE-SCHLÜTER). — Ragazza di 20 anni e mezzo. Da anni forti emorr. genitali ed epistassi. Le mestruazioni durano fino a 19 giorni. Anemia grave (Glb. r. 1.252.000. Emoglb. 25 %. Piastr. 66.053). Splenectomia.

Dopo 2 giorni: Glb. r. 3.250.000. Piastrine 344.076.

Dopo alcuni giorni le piastrine sono in numero tale da non potersi contare. Un « miglioramento del quadro sanguigno quale non si poteva aspettare maggiore ».

Dopo 2 mesi le mestruazioni hanno intensità normale e durano due giorni. L'ammalata è guarita perfettamente e si trova assai bene, anche dopo 5 anni.

CASO VIII (KEISMANN). — Ragazza di 17 anni, non ancor mestruata. Da 4 anni gravi emorragie gengivali e gastriche. La milza arriva fino all'ombellico. Glb. r. 2.400.000. Piastr. 45.000. Emoglb. 40 %.

Condizioni pericolose per la forte emorragia. Splenectomia.

Dopo 6 ore dall'operazione: Piastr. 224.000.

Lo stato generale si migliora assai. Ancora qualche emorragia facilmente frenabile.

Dopo 1 anno e mezzo Glb. r. 4.000.000. Piastr. 246.000. Emoglb. 75 %. Aumento di peso di Kgm. 9.500

Successivamente ancora leggere emorragie dal naso e dai genitali che cedono al tamponamento.

Lo stato generale si è modificato in seguito alla splenectomia « in modo addirittura magico ».

CASO IX (MINKOWSKY-HERFARTH). — Uomo di 53 anni. Da alcuni anni macchie bleu sul corpo. Facili emorragie. Epistassi di lunga durata.

Clauden e iniezioni intravenose di cloruro di sodio. Risultato passeggero. Glb. r. 5.200.000.

Piastr. 29.000. Emoglb. 56 %. Tempo di coagulazione poco modificato. Retrazione del coag. assente. Tempo di emorr. 19'.

Epistassi continua per 24 ore.

Dopo 7 ore dall'operazione: Piastr. 55.000.

Dopo 5 giorni: Piastr. 100.000.

Fino a due mesi dall'operazione non erano comparse emorragie. Tempo di emorr. 7'. Piastr. 31.000.

Dopo 2 anni e mezzo non sono ricomparse emorragie. Glb. r. 5.680.000. Piastr. 365.000. Emoglb. 100 %.

CASO X (CORI). — Ragazza di 13 anni. Presenta da anni epistassi che durano anche 48 ore. Rimedi interni inutili. Milza leggermente ingrandita. Irradiazione della milza senza successo. Glb. r. 4.700.000. Emoglb. 90 %. Piastrine 2.500. Splenectomia.

5 ore dopo l'operazione: Piastrine 109.000.

Dopo 13 giorni Piastr. 743.000.

Dopo 10 mesi non sono più comparse emorragie. Mestruazioni normali di durate ed intensità.

Dopo 8 mesi Glb. r. 4.840.000. Emoglb. 70 %. Piastr. 145.000.

CASO XI (CORI). — Donna di 21 anni. Dall'età di 12 anni forti emorr. gengivali; e cutanee. Mestruazioni sempre assai forti spesso pericolose. Epistassi. Anemia. Milza palpabile. Glb. r. 4.200.000. Piastrine 2.750. Emoglb. 40 %. Retrazione assente. Tempo di coagulazione 3'. Non cessando le emorragie si fa la splenectomia. Durante l'operazione si fa il conteggio delle piastrine nella vena cubitale (piastr. 4.000) e nella vena lineale (Piastr. 1.200).

7 ore dopo l'operazione Piastr. 63.000. In seguito piastrine fino a 1.500.000.

Dopo 29 giorni muore per ascesso subfrenico senza però aver più avuto emorragie neanche per lo stato settico.

CASO XII (HERFARTH) — Uomo di 19 anni. Dall'età di 12 anni soffre di epistassi e di suffusioni. Glb. r. 3.100.000. Piastr. 8.000. Emoglb. 35 %. Tempo di emorr. 23'. Splenectomia per epistassi infrenabile. Alla sera dell'operazione: piastrine 30.000.

Dopo poco tempo: piastrine 350.000.

Anche parecchio tempo dopo le epistassi sono cessate.

CASO XIII (HERFARTH). — Ragazza di 23 anni. Epistassi frequenti fin dalla fanciullezza. Da tre anni forti menorragie. Debolezza progressiva.

Glb. r. 3.700.000. Piastrine 30.000. Emoglb. 61 %.

Splenectomia.

Dopo 10 giorni dall'operazione. Piastrine 180.000

Dopo tre mesi: Glb. r. 4.400.000. Piastr. 344.000.

Emoglb. 58 %. Tempo di emorr. 2', mestruazioni normali

CASO XIV (STERNBERG). — Donna di 64 anni. Alcuni anni prima operata per ileo (?). Mestruazioni regolari fino a 53 anni. Alcune settimane dopo l'operazione compaiono emorragie petecchiali sulla cute. Scompaiono stando a letto.

Glb. r. 4.120.000. Piastrine 36.000. Emoglb. 85 %. Tempo di emorragia 20'; retrazione scarsa.

Splenectomia.

24 ore dopo l'operazione: piastrine 187.000. Tempo di emorr. 1'30''.

Retrazione buona.

Due mesi dopo l'operazione le emorragie hanno la stessa intensità che prima. (È dubbio si tratti di una porpora idiopatica).

CASO XV. (EHRENBERG CHARLOTTE). — Ragazza di 19 anni. Mestruazioni abbondanti ed accompagnate da epistassi. Circa 10 giorni prima delle mestruazioni compaiono macchie emorragiche sulla cute.

Menorragia abbondante che non cessa con raschiamento, coagulazione, calcio, siero clor. di sodio.

Perdurando per 6-8 settimane si sottopone a splenectomia.

Prima dell'operazione piastrine quasi assenti. Tempo di emorragia 28'. Tempo di coagulazione inizio 4' e fine 11'. Prova del laccio fortemente positiva. Retrazione scarsa. Due ore dopo piastrine 875.000. Tempo di emorragia 3'. Tempo di coagul. inizio 4' fine 5'. Cinque giorni dopo piastrine 684.000.

In seguito cadono a 13.000-4.000. Il segno del laccio dopo 20 giorni ancora leggermente positivo. Tre mesi dopo l'operazione piastrine circa 17.000. Tempo di emorr. 6'. Prova del laccio quasi negativa. Le mestruazioni durano 3 giorni e sono di intensità normale. La disposizione alle emorragie scompare del tutto e non si formano più macchie emorragiche. Dopo 4 anni e mezzo persiste stato ottimo di salute senza manifestazioni emorragiche. L'esame (Dr. Vogel) dimostra gl. r. 6.000.000 gl. b. 7.350. Emogl. 90 %. Piastrine 10.000. Tempo di emorr. 8'30''. Tempo di coagul. inizio 6'30'' fine 21'1/2''. Retrazione del coagulo scarsa.

CASO XVI (VOGEL). — Ragazzo di 12 anni. Epistassi dall'età di 7 anni della durata anche di 12 ore, emorragie intestinali, macchie emorragiche alle estremità.

Piastrine 25.000. Tempo di emorr. 45'-1 ora e mezza. Tempo di coagulazione inizio 21' fine 28'. Irradiazione della milza: effetto transitorio.

Splenectomia.

Subito dopo l'operazione le piastrine non aumentano, ma il tempo di emorragia scende a 8". Tempo di coagul. inizio 7' fine 58'. Dopo 10 mesi piastrine 20.000. Clinicamente però guarigione completa. Emorragie scomparse, stato anemico migliorato. Tempo di emorr. e di coagul. normali. Prova del laccio negativa. Retrazione del coagulo scarsa.

CASO XVII (VOGEL). — Donna di 26 anni. Tendenza alle emorragie fin da bambina. Forti epistassi da un anno. Emorragie cutanee e menorragie della durata di 17 giorni. Anemia grave. Tempo di emorr. 25". Tempo di coagulazione normale. Nel sangue mancano quasi del tutto le piastrine. Prova del laccio positiva.

Splenectomia.

14 giorni dopo l'operazione piastrine 900.000. Tempo di emorr. e di coagulazione normali.

14 mesi dopo l'operazione: mestruazioni normali. Solo talora epistassi. Piastrine 32.000. Glb. r. 4.600.000. Tempo di emorr. 15', tempo di coagulazione normale. Prova della stasi debole.

(Un bambino della paziente presentò due giorni dopo la nascita petecchie e trombopenia).

CASO XVIII (HALBAN). — Ragazza di 17 anni. Soffre di disturbi della mestruazione che durano anche 25 giorni, e per cui deve più volte essere ricoverata in clinica. Coagulene, siero, irradiazione per 7 volte, non dànno risultati duraturi. Emoglb. 40 %. Glb. r. 3.000.000. Glb. b. 3.000. Piastrine assai diminuite. Stasi positiva. Tempo di emorr. 17'.

Dato l'alto grado di anemia, che aumenta sempre per le profuse menorragie, si sottopone alla splenectomia.

Esame istologico della milza dà risultato negativo.

Dopo tre mesi dall'operazione Glb. r. 4.000.000. Glb. b. 7.600. Emoglb. 65 %. Piastrine 176.000.

Miglioramento delle condizioni generali dopo l'operazione.

Mestruazioni di durata e di intensità normale. Dopo sei mesi perdura il risultato buono.

CASO XIX (WILD). — Ragazzo di 16 anni. Fin dalla nascita facili emorragie gravi per piccoli traumi così da correre pericolo di vita. Nulla in famiglia.

Viene portato in ospedale per rottura spontanea della milza. Gravemente anemico Splenectomia. Trasfusione di sangue prima e dopo.

12 ore dopo l'operazione: Glb. r. 3.200.000. Glb. b. 15.000. Piastrine 92.000. Tempo di emorr. 5'. Tempo di coagulazione normale.

Due giorni dopo: Glb. r. 3.200.000. Piastrine 192.000.

34 giorni dopo: Glb. r. 5.100.000. Piastrine 820.000. Tempo di emorr. 2'.

Dopo 9 mesi: Glb. r. 6.700.000. Glb. b. 12.000. Emoglb. 85 %.

Piastrine 306.000. Tempo di emorr. 2'30".

Malgrado traumi non ha più avuto emorragie. Si è rimesso molto bene.

CASO XX (HERRMANN). — Ragazza di 20 anni. Da 4 giorni lievi aumenti di temperatura. Petecchie alle gambe, epistassi, emorragie gengivali. Da 2 giorni (14 giorni dopo l'ultima mestruazione) forti emorragie genitali. Emoglb. 60 %. Glb. r. 2.500.000. Glb. b. 5.600. Sullo striscio nessuna piastrina. Calcio, siero, gelatina senza successo. Dopo 24 ore di nuovo forte emorragia. Dato lo stato grave si fa la splenectomia.

Morte subito dopo l'operazione. All'autopsia, emorragie sottocutanee, sottosierose e parenchimatose. Nulla ai genitali.

CASO XXI (ENGEL). — Ragazza di 22 anni. Dall'età di 13 anni forti emorragie mestruali fino a 14 giorni. Una volta a 12 anni numerose macchie emorragiche sulla cute.

Un parto con gravi emorragie. Dopo d'allora petecchie e suffusioni per piccoli traumi. Da un mese emorragie cutanee in aumento, emorragie anche dalle gengive. Glb. r. 2.121.000. Emoglb. 35 %. Piastrine 19.000. Tempo di emorr. prolungato. Tempo di coagulazione normale. Splenectomia per l'aumento della anemia. Trasfusione di 800 cmc. di sangue. Il giorno dopo ancora emorragie genitali. Raschiamento.

Due giorni dopo l'operazione altra trasfusione di 500 cmc.

Dopo 3 giorni più nessuna emorragia. Piastrine 237.000.

Dopo 1 mese dall'operazione: Glb. r. 4.500 000. Piastr. 148.900. Emoglb. 93 %.

Le prime mestruazioni compaiono dopo 9 mesi e sono di durata e di intensità normali.

Caso XXII (Engel). — Uomo di 29 anni. Da tre giorni macchie alle gambe. Da due giorni emorragia gengivale infrenabile. Resistenza vasale diminuita. Non si riscontrano piastrine sullo striscio. Tempo di emorragia 3 ore. Tempo di coagulazione 3'30". Glb. r. 4.500.000 Glb. b. 8.400. Emoglb. 76 %. Ematuria, ematemesi. Emorragie cutanee estese ed abbondanti compaiono il giorno seguente. Emoglb. 28 %. Glb. r. 2.240.000. Glb. b. 7.200. Nessuna piastrina.

Splenectomia. Tre ore dopo l'operazione si trovano nello striscio piastrine giganti. Morte dopo 4 ore.

All'autopsia emorragie sottocutanee e parenchimatose. Milza microscopicamente normale. Si osserva in una vertebra dorsale necrosi estesa del midollo osseo.

Caso XXIII (Engel). — Uomo di 44 anni. Improvvisamente compaiono macchie emorragiche sulla cute e bolle sanguigne nellà bocca. Il giorno dopo ematuria, melena. Globuli r. 2.210.000. Globuli b. 11.000. Emoglb. 44 %. Piastrine 90.000. Tempo di coagulazione 4'30". Persistendo le emorragie il paziente viene sottoposto alla splenectomia. Dopo 6 ore collasso e morte.

All'autopsia emorragie sottocutanee e parenchimatose. 100 cmc. di sangue nel peritoneo. L'esame del midollo osseo di una sola costa rivela stato normale. La milza si presenta ricca di sangue. Spazi sanguigni assai dilatati così che la polpa presenta l'aspetto di una fine rete ripiena di sangue. Numero e struttura dei corpuscoli di Malpighi normale.

Un ganglio linfatico tubercoloso.

Caso XXIV (Engel). — Ragazza di 17 anni. Nulla in famiglia. Mestruazioni a 12 anni normalissime. I due ultimi periodi sono insorti invece solo a distanza di 3 settimane uno dall'altro, e l'ultimo assai forte, accompagnato da petecchie alle estremità superiori ed inferiori. Emoglb. 62 %. Glb. r. 3.800.000. Glb. b. 3.000. Piastrine 110.900. Tempo di emorragia 7'. Resistenza vasale diminuita.

6 giorni dopo l'entrata: Emoglb. 20 %. Glb. r. 1.240.000. Piastrine 14.800. Tempo di emorr. 12'. Tempo di coagulazione normale. Le emorragie, malgrado la somministrazione di lattato di calcio, tenosan, coagulene, cloruro di sodio 10 %, siero, aumentano assai. Splenectomia. Trasfusione di 700 cmc. di sangue, dopo la quale l'ammalata stà subito meglio.

Il giorno dopo l'operazione: Emoglb. 30 %. Piastrine 22.000. Glb. r. 2.520.000.

Due giorni dopo, allontanando il tampone uterino, di nuovo emorragia uterina Piastrine 42.000.

Tre giorni dopo l'operazione l'emorragia cessa. Piastrine 114.260. Compaiono pochi giorni dopo le mestruazioni di durata un po' maggiore (7 giorni). 15 giorni dopo l'operazione forte epistassi per tre ore. Emoglb. 27 %.

Piastrine 101.000. Perciò nuova trasfusione di sangue di 300 cmc.

In seguito mestruazioni regolari. Guarigione.

Dopo tre mesi: Emoglb. 70 %. Glb. r. 4.670.000. Glb. b. 69.000. Piastrine 176.000.

L'esame istologico della milza non dà, oltre una grande ricchezza in sangue, nulla di anormale.

Caso XXV (Brill e Rosenthal). — Ragazza di 19 anni. Dall'età di 5 anni, ogni anno gravi epistassi ed emoftoe, per 5-10 giorni. Frequenti macchie emorragiche sulla cute

Suffusioni per lievi traumi. Durante tali giorni le mestruazioni non si presentavano. In questi ultimi tempi mestruazioni prolungate.

Negli ultimi 8 anni trasfusioni senza effetto duraturo.

Però da due anni nessun attacco. Improvvisamente forte epistassi ed emoftoe. Milza palpabile. Petecchie alle gambe e larghe ecchimosi. Una prima trasfusione di 600 cmc. di sangue (diretta) fa cessare le emorragie per 5 giorni.

4 giorni dopo: Emoglb. 38 %. Glb. r. 2.272.000. Glb. b. 6.800. Piastrine 6.400.

Tempo di coagulazione 10'. Tempo di emorragia: continua profusa oltre 10'. Stasi positiva. Retrazione assente.

Dopo 5 giorni ripresa di epistassi. Seconda trasfusione di 500 cmc. Migliora un po'. Nuova epistassi. Siero di cavallo 20 cmc. Scarso effetto.

Terza trasfusione di 750 cmc. Persistono in grado poco minore i fatti emorragici. Dopo altre due trasfusioni di 500 cmc. di sangue, visto il persistere dei fenomeni e l'aggravarsi dello stato generale, si eseguisce la splenectomia. Appena legato il peduncolo dei vasi splenici le emorragie cessano. Altra trasfusione appena dopo l'operazione. Milza con metaplasia mieloide e ipertrofia dei corpuscoli malpighiani. Nessuna piastrina nè trombi.

6 ore dopo l'operazione compaiono petecchie sul torace. Però tutte le altre emorragie cessano. Piastrine 95.000.

Il giorno dopo Glb. r. 4.144.000. Piastrine 225.000.

In una settimana le piastrine cadono a 5.000, oscillando poi tra 10-15-20.000.

Dopo 4 mesi emoglobl. 84 %. Glb. r. 6.656.000. Glb. b. 14.200. Piastrine 20.000. Tempo di coagulazione 6'. Tempo di emorragia 4'30''.

Prova del laccio negativa. Retrazione presente.

Caso XXVI (Brill e Rosenthal). — Ragazzo di 15 anni. Tre anni prima, in seguito a tonsillite, macchie emorragiche sulla cute, emorragie gengivali, dolori alle articolazioni ed all'addome. Emoglb. 70 %. Glb. r. 3.960.000. Glb. b. 23.000. Piastrine 80.000. Tempo di emorragia 7'. Tempo di coagulazione 5'. Retrazione assente. Stasi leggermente positiva.

Dopo d'allora facili suffusioni per traumi.

Circa 4 mesi prima epistassi, emoftoe, petecchie. Irradiazione splenica, con buon risultato. Entra in Ospedale per epistassi da trauma. Numerose petecchie alla cute. Emoglb. 45 %. Glb. r. 2.584.000. Glb. b. 10.000. Piastrine 10.000. Tempo di emorr. 4'30''. Tempo di coagulazione 10'. Prova della stasi leggermente positiva. Retrazione assente. Milza non palpabile.

Emorragie dal naso, dalle gengive, emoftoe, continuano più o meno gravi per un mese di seguito. Emoglobina 30 %. Piastrine 300. Si eseguisce una trasfusione (diretta) di 500 cmc. di sangue. Le emorragie cessano per qualche giorno. Emoglobina 38 %. Glb. r. 2.634.000. Piastrine 27.500. Tempo di emorr. 13'. Tempo di coagulazione 8'. Retrazione assente.

Dopo circa 10 giorni ricompaiono petecchie ogni giorno. Le condizioni generali peggiorano. Trasfusione di 450 cmc. di sangue. Splenectomia. Si trova solo ipertrofia dei corpi di Malpighi. Non si trovano piastrine. La persistente lieve epistassi e le emorragie anche dalle parti incise cessano appena asportata la milza.

Dopo 2 ore dall'operazione: Piastrine 31.200. Tempo di emorr. 3'.

Dopo 2 giorni dall'operazione: Piastrine 12.000. Le condizioni generali migliorano assai. Allontanando i punti di sutura cutanea dopo 12 giorni lieve emorragia che cessa con applicazioni locali di adrenalina. Si alza dopo 20 giorni dall'operazione e compaiono petecchie alle estremità.

Emoglb. 60 %. Glb. r. 4.800.000. Glb. b. 71.000. Piastr. 14.000. Tempo di emorr. 10'.

Dopo 3 mesi dall'operazione: Emoglb. 80 %. Glb. r. 4.840.000. Glb. b. 10.400. Piastrine 20.000. Tempo di coagulazione 12'. Tempo di emorragia 2'. Retrazione presente. Stasi negativa.

Caso XXVII (Eppinger, caso XX). Ragazzo di 5 anni. Ogni tanto epistassi. Da poco tempo emorragie cutanee diffuse a tutto il corpo. Milza ingrandita. Emoglb. 20 %. Glb. r. 1.405.000. Glb. b. 4.040. Poichilocitosi, policromasia, scarse piastrine. Splenectomia. (La diagnosi era di anemia aplastica e l'operazione venne consigliata nell'ipotesi che l'aumento delle piastrine consecutivo dovesse diminuire le emorragie e infine migliorare lo stato anemico). Dopo l'operazione cessano d'un tratto le emorragie.

Dopo 14 giorni: Glb. r. 3.000.000. Glb b. 68.000. Forte aumento delle piastrine. Miglioramento rapido dello stato generale.

Dopo 6 mesi persiste l'assenza completa di emorragie.

CASO XXVIII (DÜNNER). Donna di 29 anni, ammalata da poche settimane. Avrebbe presentato qualche volta vomito con sangue. Aspetto sofferente; colorito giallo pallido come nell'an. pern. Numerose macchie emorragiche alle estremità.

Temperatura 37-39. Emoglb. 45 %. Glob. r. 3.000.000, col quadro dell'anemia secondaria. Glob. b. 7.440. Piastrine 50.000.

In tre settimane forte aggravamento, nuove emorragie cutanee, epistassi; melena. **Piastrine 20.000. Posta la diagnosi di trombopenia, viene eseguita la splenectomia.** Si riscontra milza non ingrandita; tumore carcinomatoso della grande curvatura; metastasi al fegato.

All'autopsia si rilevano numerose metastasi carcinomatose nel midollo osseo, con grande riduzione del tessuto emopoietico, ma tuttavia con piccoli focolai funzionanti, con piastrine.

CASO XXIX (HITZROT). — Ragazza di 8 anni. Dall'età di tre anni soffre di epistassi di lunga durata che si ripresentano ogni 3-4 settimane. Viene ricoverata per un nuovo attacco insorto da tre due giorni con emorragia infrenabile dal naso e dalle gengive, e **con macchie emorragiche sulla cute in forma di petecchie e di suffusioni.** Emometria 40 %. Glob. r. 2.400.000 Glob b. 3.800. Piastrine 40.500. Tempo di emorragia, oltre 20'. Tempo di coagul. 6'. Retrazione del coagulo assente.

Malgrado l'iniezione di siero di cavallo e ripetute trasfusioni di sangue, non si ottiene che un miglioramento transitorio della durata di uno o due giorni, dopo di che riprendono violentemente le emorragie anche dalla mucosa intestinale. Dopo un mese di tali tentativi viene eseguita la splenectomia. Le emorragie cessano immediatamente. Poco dopo le piastrine salgono da 50.000 a 600.000. Il tempo di emorr. scende a 6'. Le condizioni generali migliorano rapidamente.

Dopo 2 mesi persiste stato ottimo di salute.

CASO XXX (NAEGELI O.). — La malattia dura da 11 mesi con continue recidive. Emorragie cutanee e mucose; una volta persino rottura spontanea di una arteria della coscia con formazione di un falso aneurisma. Temperatura normale, anemia secondaria. Piastrine 5-10.000.

Ogni altra terapia inutile. Splenectomia. Guarigione. Piastrine aumentate fino ad un milione ma poi cadono di nuovo a poco a poco.

CASO XXXI (EYLENBURG). — Epistassi ripetute. Profuse metrorragie mestruali. Anemia secondaria. Piastrine 47.000. Splenectomia.

Tre giorni dopo 344.000. Stato anemico assai migliorato.

8 settimane dopo piastrine 577.000.

CASO XXXII (MORAWITZ). — Ha osservato un caso grave di porpora con trombopenia, nel quale dopo la splenectomia le piastrine sono aumentate assai di numero e le emorragie sono cessate.

CASO XXXIII (SCHMIDT). — Da parecchi anni emorragie diverse e petecchie. Milza ingrandita. Piastrine assai diminuite, e grandi. Tempo di coagulazione normale. Retrazione del coagulo assente. Splenectomia. Aumento delle piastrine. Cessazione delle emorragie. Guarigione.

CASO XXXIV (SCHMIDT). — Emorragie cutanee e mucose. Piastrine scarsissime, grandi. Retrazione del coagulo assente. Splenectomia. Aumento transitorio delle piastrine. Emorragie ed epistassi diminuiscono ma non completamente.

CASO XXXV (MAYO J. W.). — Un caso avanzato di porpora emorragica. Splenectomia. Guarigione.

CASO XXXVI (MEYERSTEIN). — Ragazza di 15 anni, con sintomi di malattia di Werlhof. Splenectomia. Nessun risultato. Morte. Si trova una degenerazione microcistica delle ovaie.

Altri casi sono stati comunicati da Minot, Bowen, Frank, Klemperer. (Vedi tabella)

Quadro riassuntivo dei casi di malattie emorragiche sottoposti a splenectomia.

	Autore	Età anni	Numero delle piastrine				Risultato		Conferma del risultato clinico dopo
			prima	poco dopo	qualche tempo dopo	alcuni mesi dopo	guar.	morte	
1	Kaznelsen	36	200	600.000		173.000-100.000	+		7 anni
2	»	27	500	246.000	10.000—30.000	20.000-60.000	+		7 »
3	»	11	700	275.000		60.000	+		7 »
4	»	20	1.800				—	+ (1)	
5	»	30	1.300	385.000—530.000	953.000	200.000	+		
6	Haucke-Steinbrück	5	700	8.000—10.000	20.000—3.300		+		5 mesi
7	Benecke-Schlüter	20	66.000	344.000			+		5 anni
8	Heismann	17	45.000	224.000		246.000	+		5 mesi
9	Minkowski-Herfarth	53	29.000	55.000—100.000	31.000	365.000	+		2 1/2 anni
10	Cori	13	2.500	109.000—743.000	145.000		+		10 mesi
11	»	21	2.700	63.000—1.150.000			+	+ (2)	
12	Herfarth	19	8.000	30.000—350.000			+		
13	»	23	30.000	180.000	344.000		+		3 »
14	Sternberg	64	36.000	186.000			— (3)		
15	Ehrenberg	19	assenti	875.000—684.000	13.000—40.000		+		4 1/2 anni
16	Vogel	12	25.000	non aumentano	10.000		+		10 mesi
17	»	26	assenti	900.000	32.000		+		1 anno
18	Halban	17	scarse		176.000		+		6 mesi
19	Wild	15	32.000	92.000—134.000	820.000—306.000		+		9 »
20	Herrmann	16	assenti				—	+ (4)	
21	Engel	22	19.000	237.000	148.000		+		
22	»	29	assenti				—	+ (4)	
23	»	44	90.000				—	+ (4)	
24	»	17	14.800	42.000—114.200	176.000		+		»
25	Brill & Rosenthal	19	6.400	225.000—20.000	20.000		+		
26	» »	15	10.000	31.200 12.000	20.000		+		5 »
27	Eppinger (caso XX)		scarsissime	aumentano			+		
28	Dünner	29	20.000				—	+ (1)	
29	Hitzrot	8	50.000	600.000			+		2 »
30	Naegeli		10.000	1.000.000	diminuiscono		+		
31	Eylenburg		47.000	344.000	577.000		+		
32	Morawitz		scarsissime	aumentano			+		
33	Schmidt		»	»			+		
34	»		»	»			+		
35	Mayo						+		
36	Meyerstein						—	+ (5)	
37	Bowen						+		
38	Minot						+		
39	Klemperer						+		
40	Frank		28.000	75.000—100.000	47.000—15.000		+		

(1) Per narcosi. - (2) Dopo un mese, per ascesso. - (3) La diagnosi di porpora idiopatica è contestata. (4) Forma a decorso acuto. - (5) Degenerazione microcistica dell'ovaio.

Riassumendo, la splenectomia nella porpora primitiva cronica può dunque segnare finora un successo terapeutico complessivo assai brillante. Riservandoci di esaminarlo più da vicino dobbiamo subito ricordare che non si tratta solamente di risultati parziali o transitori. Clinicamente gli ammalati sono guariti, hanno ripreso attivamente la loro vita ordinaria, senza che in nessun caso sieno più insorti accessi emorragici, anche lontanamente paragonabili a quelli che avevano fatto giudicare necessario l'intervento operatorio. Qua e là è bensì comparsa ancora qualche petecchia, talora si è avuto qualche lieve epistassi « cessata spontaneamente » (Haucke, Steinbrinck, Vogel, Keizman, Schmidt) si è anche avuto una metrorragia da aborto con tutta probabilità criminoso (Kaznelson), ma niente più. L'unico insuccesso riguarda un caso di Seeliger (1) in cui malgrado la splenectomia si ebbe la morte per insistente epistassi. L'osservazione di Sternberg in realtà non si può ritenere come un caso di porpora idiopatica. Se si considera poi che parecchi casi sono stati tenuti in osservazione dopo la splenectomia per 4, per 5 e per 7 anni (Ved. Tabella riassuntiva) si deve convenire che vi sono sufficenti dati per ammettere un vero e reale successo duraturo della splenectomia.

In presenza di questi dati appare per lo meno sorprendente l'affermazione di qualche AA. (Kleeblatt, Foerster) che l'effetto sia solamente transitorio o addirittura dubbio.

Ben diverso è il problema se in questo modo si ottenga la guarigione in senso assoluto, cioè la modificazione fondamentale della diatesi. Ciò non avviene di certo. A parte la immutabilità, a priori, di ciò che forma il substrato costituzionale vero di ogni carattere umano, vi sono alcuni dati oggettivi che indicano chiaramente come persistano anche dopo la splenectomia più o meno numerosi e diversamente intensi i segni ematologici proprii di questa particolare forma morbosa. Più di frequente è la scarsità delle piastrine che permane, accompagnata da modificazioni morfologiche delle piastrine stesse (piastrine giganti, anisocitosiche, basofile, ecc.) oppure anche la mancanza di retrattilità del coagulo o una diminuzione della resistenza vasale. E, naturalmente, non si modifica la possibilità che la donna splenectomizzata trasmetta ereditariamente ai proprii discendenti questa sua disposizione costituzionale come è stato rilevato a proposito del caso N. 17, di Vogel.

Nè diversi sono del resto i risultati che si ottengono nell'ittero emolitico.

Ma ciò non rende meno reale e completo il successo terapeutico che praticamente si è conseguito colla splenectomia.

Legatura dell'arteria splenica. — La legatura dell'arteria splenica è stata proposta da Langenbach e più tardi eseguita da Lanz in un caso di una grossa milza mobile, che aveva preso aderenze con la vescica, con risultato ottimo. L'anastomosi arteriosa tra l'arteria lienale e l'arteria gastroepiploica impedisce la necrosi, inevitabile ove la chiusura dell'afflusso del sangue arterioso fosse completa. Questo stesso A. ne consigliò quindi l'impiego in sostituzione della splenectomia. V. Stubenrauch l'applicò per la prima volta in un individuo di 60 anni che presentava ripetute emorragie cutanee e mucose con trombopenia. Le emorragie sono cessate. Le piastrine presentarono un aumento forte poi una diminuzione e l'A. sta perfettamente bene ancora dopo 2 anni dall'intervento (gl. r. 5.000.000; qualche gl. r. con corpi di Jolly; Piastrine 100.000).

In un altro caso di Wendel si ebbe pure un eguale risultato positivo.

Ricordiamo che la legatura dell'arteria splenica per studiarne le conseguenze sulla milza e sulle piastrine è stata fatta da Foà nel 1906. Esaminata la milza dopo un mese si rileva che il cambiamento della polpa splenica in confronto con preparati ottenuti da un piccolo prelievo di milza all'atto della legatura è di poco conto. Dopo 50 giorni dalla legatura invece si osserva una notevole diversità dal tipo ordinario. I follicoli sono scarsi e piccoli, grandi cumuli di cellule basofile diramandosi dalle trabecole infiltrano le maglie del reticolo della polpa occupandolo in prevalenza. Queste cellule perdono poi invecchiando per plasmolisi il proprio protoplasma riducendosi ad un nucleo po-

(1) Ricordato, senza dettagli clinici, in Klin. Woch., 1924, n. 17, p. 731.

vero di cromatina. La polpa acquista una certa uniformità di struttura. Scarsi sono i cumuli di piastrine. Si ha insomma distruzione di elementi e successiva rigenerazione della polpa, verificabile sopratutto dopo 40-45 giorni. Scarsi e piccoli follicoli, moltissimi accumuli di cellule basofile a tipo plasmacellulare intorno a trabecole e ai vasi e negli stessi cordoni della polpa.

Lo Stubenrauch che ha recentemente ripetuto queste ricerche senza conoscere quelle di Foà ha pure riscontrato che il tessuto splenico non va in necrosi pur che sia conservato integro il deflusso venoso, ma che il volume dell'organo diminuisce assai.

L'irradiazione della milza con raggi Roentgen. — Richiamando quanto abbiamo avuto già occasione di accennare a proposito della influenza della milza sulla coagulazione del sangue, ci limiteremo a riassumere qui le osservazioni raccolte in alcune sindromi emorragiche, considerando esclusivamente il risultato clinico sulle manifestazioni morbose.

RISULTATI CLINICI DELLA IRRADIAZIONE DELLA MILZA CON RAGGI ROENTGEN NELLE MALATTIE EMORRAGICHE.

Autore	Diagnosi	Risultato positivo	Risultato negativo
Gérenne	Porpora idiopatica	—	1
Manoukhine	» » (?)	1	—
Kaznelson	» »	—	1
Cori	» »	—	1
Vogel	» »	—	1
Halban	» »	—	1
Emile-Weil e coll.	» »	—	2
Pagniez e coll.	» » (?)	1	—
» »	Porpora lieve (*)	3	—
Ptephan	Porpora secondaria	2	—
Schrader	» »	1	—
Sternberg	» »	—	1
Stephan	Emofilia	1	—
Perthes	»	1	—
Neuffer	»	1	—
Schinz	»	1	—
Wöhlisch	»	1	1
Partsch	»	1	—
Sagniez	»	1	—

(*) Senza indicazioni precise.

Come appare da questa tabella l'irradiazione della milza ha conseguito un ottimo effetto in 2 forme abbastanza lievi di porpora probabilmente idiopatica, in 2 casi di porpora secondaria (in tubercoloso) e in 10 su 11 casi di emofilia. Viceversa ha fallito completamente in 7 casi di porpora idiopatica ottenendosi solo in due di essi un miglioramento transitorio.

È interessante notare il risultato buono fornito nella emofilia, che ha un certo valore anche per l'interpretazione del fenomeno in generale.

Abbiamo detto che pare ormai assicurato che l'irradiazione della milza determina

quasi costantemente una diminuzione del tempo di coagulazione, ma che tale effetto si ottiene con frequenza non minore colla irradiazione delle più svariate parti del corpo. La constatazione di questo fatto toglie evidentemente valore alla importanza predominante che lo Stephan, sviluppando ampiamente considerazioni teoriche sull'ufficio del cosiddetto sistema reticolo-endoteliale, aveva assegnato alla milza, facendone addirittura il centro del processo regolatore della coagulazione del sangue.

Colla irradiazione della milza non si ottiene di regolare in più o in meno una particolare funzione splenica la cui alterazione sia da considerare come la causa determinante del processo morboso emorragico. Non si fa altro che indurre una modificazione del sangue che ne rende più facile la coagulazione, dovuta al fatto che viene esposta all'azione dei raggi una buona parte della massa sanguigna.

Ma ciò non basta nel caso della porpora idiopatica per dare una cessazione dei fenomeni clinici, perchè in tal modo si modifica uno solo dei fattori dell'emostasi e proprio quello che in queste forme è il meno alterato. I risultati migliori che si sono ottenuti nell'arrestare le emorragie accidentali in emofillici, cioè in individui nei quali la modificazione più profonda è quella del tempo di coagulazione, sono una conferma della assoluta aspecificità dell'effetto terapeutico della irradiazione splenica.

Queste constatazioni sono di natura tale da rendere meno facilmente accettabili le opinioni sulla reale importanza della milza nelle malattie emorragiche, che siano appoggiate solamente ai dati ottenuti dalla irradiazione splenica.

Per la elucidazione di questo problema più significative si devono ritenere le osservazioni sulle conseguenze di modificazioni immediate, complete o parziali della attività funzionale della milza.

Modo di azione della splenectomia. — Abbiamo già rilevato gli ottimi risultati della splenectomia in un numero di casi realmente significativo.

La considerazione particolare di essi è specialmente interessante, a nostro parere. Vediamo intanto che si tratta sempre e solamente di casi a decorso cronico. Su 40 casi, che abbiamo potuto riunire, 33 hanno avuto risultato positivo, e tutti presentavano decorso cronico ad eccezione di uno, in cui non precede che qualche irregolarità nel periodo mestruale. Se all'opposto si osservano i casi negativi (considerando come tali quelli nei quali non si ebbe miglioramento delle condizioni e tralasciando quelli nei quali la morte avvenne per incidente operatorio (casi 11-4), si vede che questi sono cinque. Di questi, uno (quello di Sternberg) con caratteri che ne rendono dubbia la diagnosi, gli altri 4, con un quadro assai prossimo a quello tipico di m. di Werlhof, erano acuti. Condizione che appare necessaria al successo della splenectomia è pertanto la cronicità, non ottenendosi nei casi nei quali il quadro emorragico si istituisce in modo acuto alcuna modificazione favorevole.

Ciò non è a nostro parere senza un significato.

È opportuno intanto prospettare il possibile meccanismo di azione della splenectomia.

Il fatto qualche volta constatato (vi accennano in modo esplicito Brill e Rosenthal) che appena interrotta la circolazione nei vasi splenici le emorragie diminuiscono di intensità fino a cessare e il successo che si ottiene con la sola legatura dell'arteria splenica sembrano parlare in favore di una azione pronta e diretta dalla milza nel determinismo delle emorragie stesse. Quale esso sia esattamente, ecco ciò che è meno facile di affermare. Kaznelson, come è noto, ritiene che la milza presenti un aumento della sua normale funzione cateretica, per cui la distruzione delle piastrine avrebbe un ritmo assai superiore a quello della loro formazione. Starebbe in favore di questa concezione l'osservazione (Cori) che il sangue refluo dalla milza presenta un numero di piastrine assai inferiore a quello della circolazione generale. Per ciò Kaznelson ha proposto il nome di porpora trombolitica.

Non si può negare che una siffatta ipotesi possa essere vicina alla realtà. È ben nota la funzione che la milza in un modo o nell'altro può esercitare sulla ematocateresi

in generale, e nessuno mette in dubbio che in essa abbia luogo normalmente la distruzione della maggior parte dei globuli rossi vecchi, delle piastrine, ecc. Nè è da stupire che possa tale funzione venire patologicamente così esaltata da causare una diminuzione grandissima ed in gran parte elettiva di uno dei componenti del sangue, e precisamente delle piastrine. In altro campo e per altri componenti del sangue, vale a dire per i globuli rossi è ormai assicurata una tale funzione della milza, nei rapporti cioè dell'ittero emolitico. E lasciamo pure la questione se la milza sia la vera causa, o se essa fornisca solamente l'occasione perchè possa più comodamente avvenire la distruzione dei globuli nella sua vasta e larga rete vascolare a lento decorso. Certo si è che anche nell'ittero emolitico si verifica lo stesso fenomeno. Qualunque possa essere il meccanismo patogenetico della milza in tale malattia, la splenectomia basta in modo sicuro, costante a dare una guarigione clinica della malattia, con una modificazione dello stato generale che ha del meraviglioso, anche se all'esame ematologico più preciso permangano segni talora anche assai cospicui di anormalità sia nella resistenza globulare, sia nel ricambio emoglobinico, sia nella forma dei globuli rossi, ecc.

Nulla dunque di lontano da una possibilità teorica facilmente accettabile nella concezione di un'esagerazione della funzione piastrinolitica della milza come meccanismo patogenetico di una forma morbosa emorragica. Ma pur ammettendo come assicurata l'influenza della milza nel determinismo di queste forme noi non possiamo far a meno di essere dubbiosi sulla sufficenza di una tale interpretazione. È vero che asportata la milza cessano le emorragie spontanee, è vero che di solito le piastrine aumentano anche notevolmente, ma è anche vero un altro fatto. Che in qualche caso le piastrine erano scarsissime prima e sono rimaste scarsissime per qualche giorno dopo l'operazione e pur tuttavia le emorragie sono ugualmente cessate o fortemente diminuite È un fatto inoltre che in parecchi casi si è potuto constatare che dopo un primo aumento le piastrine tendono rapidamente a diminuire (Brill e Rosenthal dopo una settimana 4000; Haucke 20.000-3.300; Minkowski-Herfarth 31.000; Ehrenberg 13.000-4.000; Vogel 32.000; ecc.) eppure le emorragie non si ripresentano più, e che anche senza aumento di piastrine (come in un caso di Vogel, in quelli di Brill e Rosenthal) il successo della splenectomia non è clinicamente meno brillante.

Avviene cioè in questi casi una dissociazione analoga a quanto può avvenire nell'ittero emolitico. Persistono in questo dopo la splenectomia poco modificate la scarsa resistenza alle soluzioni clorosodiche ipotoniche e l'elevato ricambio emoglobinico, persistono nella porpora idiopatica le anomalie nel numero e nella struttura delle piastrine eppure clinicamente il quadro morboso è profondamente modificato e l'ammalato è migliorato così da doversi giudicare guarito e come tale in realtà egli si considera.

Non è dunque possibile a nostro parere riferire esclusivamente e neanche in modo particolarmente intenso alla modificazione del fattore piastrinopenia l'influenza indiscutibile della splenectomia sulle malattie emorragiche, perchè tale concetto non si accorda con troppe constatazioni di fatto.

Egualmente incompleta ci sembra l'interpretazione data da altri Autori, i quali pensano che la forte diminuzione del numero delle piastrine nelle malattie emorragiche debba ricondursi a quello stesso ordine di fenomeni inibitori della funzionalità del midollo osseo, che il Klemperer e l'Hirschfeld, hanno prospettato per interpretare la poliglobulia che segue alla splenectomia. Abolita tale azione inibitrice sul midollo osseo in seguito alla splenectomia, si avrebbe per conseguenza il ripristino della funzione piastrinoblastica dei megacariociti, l'aumento delle piastrine in circolo e la guarigione clinica delle manifestazioni emorragiche.

E. Frank ha sostenuto decisamente questa concezione, già espressa da Glanzmann ed ha costruito tutto un sistema di forme morbose nelle quali il meccanismo patogenetico dovrebbe essere dato da un aumento della normale funzione inibitrice della milza (e rispettivamente di tutto il sistema splenico) sul midollo osseo. Per azione di parassiti e tossici diversi verrebbe eccitata la proliferazione nella milza, nel fegato e nelle

ghiandole addominali delle cellule della polpa splenica e rispettivamente delle cellule di Kupfer e, nelle linfoghiandole, degli elementi formati dagli endoteli dei seni.

A questi elementi cellulari della milza, del fegato e delle linfoghiandole retroperitoneali l'A. vuole riconoscere oltre alla attività fagocitica anche una attività endocrina: essi produrrebbero delle sostanze (leucosplenine) che hanno la proprietà di agire in modo inibitorio sul midollo osseo. In casi lievi la loro azione si manifesta solo colla scomparsa degli eosinofili e colla diminuzione dei leucociti neutrofili e con forte diminuzione delle piastrine (ipoleucia e ipotrombia).

Nelle forme gravi invece si verifica la scomparsa completa dei granulociti e delle piastrine (aleucia splenica). I globuli rossi sarebbero poco modificati, con anemia di lieve grado senza poichilocitosi policromatofila o normoblastosi. La eritroanemia è per così dire sempre un passo indietro alla leucoanemia. Quindi o i tossici hanno una affinità assai minore per l'apparato eritroblastico oppure le eritrosplenine della milza originano da altri elementi che non quelli i quali si moltiplicano specialmente in questa malattia.

Perciò l'A. indica questa forma morbosa non col nome di *Anemia splenica* ma con quello di *Aleucia splenica*. Il quadro dei casi gravi è quello proprio della anemia aplastica criptogenetica e dell'avvelenamento cronico da benzolo con piastrinopenia forte e, secondo Frank, conseguenti emorragie (aleucia emorragica).

A parte il fatto che la concomitanza di leucopenia con splenomegalia venne già anni or sono rilevata da Micheli e che la ipotesi di eventuali « splenotossine » fu emessa da Rummo, bisogna osservare che nella aleucia splenica, sindrome polimorfa caratterizzata da splenomegalia con neutropenia e trombopenia si possono riunire le più svariate forme morbose (e infatti l'A. vi descrive il Kala-azar, il tifo addominale, la linfogranulomatosi splenica e delle ghiandole linfatiche addominali, la cirrosi di Hanot, alcuni casi di m. di Banti e di pseudo-Banti, lo stadio terminale dell'anemia aplastica, ecc.) nelle quali la comparsa di manifestazioni emorragiche (aleucia emorragica) non è più frequente che non sia in caso di forme morbose con piastrinopenia ma con leucocitosi, come nella leucemia, nella tubercolosi, nelle setticemie, ecc.

È già ben distinto in questa concezione di Frank l'indirizzo monosintomatico che lo ha portato a sovravalutare il sintoma « diminuzione del numero delle piastrine » nel foggiare la categoria delle trombopenie. Altre considerazioni ancora rendono inaccettabile il concetto di Frank adombrato sia nella aleucia emorragica che nella ipotesi di una funzione inibitrice della milza sulla trombopoiesi. E sono i seguenti: Frank insiste, in contrasto con i rilievi di altri AA. non meno attenti osservatori, nell'escludere che le forme di porpora idiopatica cronica (che egli chiama trombopenia essenziale cronica benigna) siano accompagnate da splenomegalia. D'altra parte egli considera l'iperplasia della milza che si riscontra nei suoi quadri di aleucia emorragica come indice dell'aumento dell'attività splenica. Ora nei casi di porpora idiopatica si è ottenuto colla asportazione della milza la guarigione clinica della malattia; in quelli di porpora secondaria la splenectomia non ha mai avuto successo, neanche transitorio, per quanto le piastrine siano talvolta aumentate, se anche solo transitoriamente.

Se nell'una e nell'altra forma morbosa l'importanza della milza fosse la stessa, vale a dire se in queste due categorie di forme morbose che il Frank riunisce sotto la denominazione comune, trombopenia, insistendo sul fatto primordiale, fondamentalmente predominante dello scarso numero delle piastrine di contro al fatto emorragico, epifenomeno secondo Frank della piastrinopenia, il valore patogenetico della milza fosse uguale e diverso invece il movente etiologico (costituzionale nel primo, condizionale nel secondo) non dovrebbe essere così differente il risultato terapeutico della splenectomia. Che se mai si potrebbe ritenere più facilmente influenzabile nelle forme morbose sintomatiche in cui il tumor splenico rappresenta una alterazione della milza di natura occasionale.

Ma il risultato addirittura opposto, vale a dire successo ottimo della splenectomia

nelle forme emorragiche con piastrinopenia di natura costituzionale, mancanza di ogni efficacia nelle forme di natura secondaria, conferma invece secondo il nostro parere la differenza fondamentale di queste due categorie di sindromi morbose, forzatamente riunite sotto una denominazione comprensiva unica, e mette in rilievo l'importanza diversa della funzione splenica nei due casi. Di più rende assai dubbio che il meccanismo d'azione della splenectomia debba ricercarsi solamente nell'allontanamento di un'azione inibitrice della milza sul midollo.

Per confermare ancor di più la eccessiva unilateralità della concezione di Frank si possono ricordare i reperti di alcuni casi di porpora cronica che rientrano chiaramente nella porpora idiopatica, costituzionale.

Foerster, Minot, Sternberg, hanno rilevato abbondanti megacariociti, Kaznelson descrive un midollo osseo con una quantità di megacariociti superiori alla norma, ben funzionante, con evidente campeggiamento del protoplasma, stadio immediatamente precedente alla liberazione delle piastrine, Seeliger pure constata abbondanti quantità di megacariociti in due casi indicati colla sola diagnosi di « trombopenia essenziale » (1 dopo la morte, 1 con puntura dello sterno). Difficilmente dunque si potrà ammettere che nella porpora primitiva esista una deficenza numerica di megacariociti.

Certamente si può obbiettare, come prima della constatazione precisa di questi reperti ha già fatto Frank, che si può trattare di una inibizione funzionale, concetto che il Seeliger crede di poter confortare col rilievo di un notevole aumento percentuale di megacariociti senza granulazioni, con nucleo in disfacimento, con protoplasma pieno di granuli e con campeggiamento irregolare a grandi zolle. Checchè ne sia di questi reperti particolari che potranno o non trovare ulteriore conferma, resta il fatto concordemente osservato che in casi di cosiddetta trombopenia essenziale di Frank che rientrano nella porpora idiopatica costituzionale il numero dei megacariociti nel midollo osseo non è diminuito.

All'opposto, nei casi di cosiddetta aleucia emorragica il midollo osseo è poverissimo di megacariociti, però, secondo Seeliger, di aspetto normale e con normale granulazione, come del resto è noto dai reperti della cosiddetta anemia aplastica. Questi dati confermano che la cosiddetta « trombopenia » di Frank comprende per lo meno due categorie di quadri morbosi distinti anche anatomo-patologicamente e nei quali la mancanza di piastrine è un fenomeno che dipende da meccanismi diversi.

Per questi motivi è meno facile ricondurre la funzione della milza nelle malattie emorragiche ad un problema limitato esclusivamente alle piastrine ed accettare le varie concezioni intese esclusivamente alla interpretazione della diminuzione e dell'aumento delle piastrine e le denominazioni proposte su tale base come trombopenia (Frank), porpora trombolitica (Kaznelson), porpora trombopenica (Schultz).

Oggi si deve riconoscere che pur concorrendo anche le piastrine alla emostasi, il processo che determina l'origine e la cessazione della emorragia dipende essenzialmente da condizioni vasali, sia dallo stato dell'endotelio, che da quello del sistema nervoso che regola le condizioni circolatorie.

Parrebbe doversi piuttosto pensare ad un'azione di altro genere della milza, che si eserciti direttamente sul governo dei vasi o degli endoteli vasali. Si potrebbe pensare ad un'azione ormonica, costante, tipo quella adrenalinica, mancando la quale manca anche subito l'alterazione dei vasi e la conseguente emorragia. Asportata la milza viene asportata la sorgente di tale supposta sostanza tossica e, sia che le piastrine aumentino, sia che esse non aumentino le emorragie cessano. In mancanza della ipotetica sostanza di origine splenica (vaso-paralitica?) che determina l'abnorme permeabilità dei vasi il quadro morboso presenta una guarigione clinica completa.

Un'altra possibile via di esplicazione dell'attività splenica deve anche essere tenuta presente per interpretare il meccanismo di azione della splenectomia. Vale a dire quello di una azione indiretta attraverso ghiandole a secrezione interna. E nel caso particolare sarebbero specialmente da considerare le ghiandole sessuali.

È noto ai chirurghi per lunga esperienza pratica che nel periodo mestruale esiste una più facile disposizione alle emorragie, ed è altresì nota l'importanza che nel determinare il normale flusso di sangue nella donna mestruante hanno le sostanze endocrine dell'ovaio. Ora si è potuto constatare (Schrader, Herming, Emile-Weil, Mino e Ceruti) che durante tale periodo avvengono nel sangue modificazioni assai vicine alle alterazioni riscontrate negli individui che presentano quella particolare forma di malattia emorragica favorevolmente influenzabile con la splenectomia.

Di più è stato possibile con irradiazioni dell'ovaio in limiti ritenuti atti ad eccitarne la funzione senza lederla ottenere la modificazione di alcuni sintomi, come quello della diminuzione della resistenza vasale.

Se poi si tiene presente che la maggior parte delle porpore idiopatiche si sono osservate precisamente nel sesso femminile, non è fuori luogo considerare se nel determinismo di queste forme non abbiano parte anche le ghiandole sessuali.

Assai interessante a questo riguardo è un caso che abbiamo estesamente comunicato altrove. Si trattava di una donna che da tempo presentava i segni tipici di una forma di porpora idiopatica che si presentava ad accessi, a distanza prima di anni e poi solo di mesi, con petecchie, suffusioni, emorragie nasali, gengivali e uterine, che insorgevano in vicinanza dei periodi mestruali. Durante la degenza in Clinica ebbe più volte accessi di tal genere, difficilmente frenati col tamponamento e con i sussidi abituali (gelatina, calcio, coagulene, siero). Persistendo grave lo stato di emorragia secondaria e dopo un'ultima intensa emorragia, cessata solo dopo un minaccioso shock proteinico, non volendo l'a. sottoporsi ad un intervento operativo propostole sotto forma di splenectomia, venne eseguita, previo consenso dell'a. e di suo marito, la irradiazione delle ovaie con dosi atte ad abolirne definitivamente la funzione. Le mestruazioni non sono infatti più ricomparse, ma anche la grave sindrome emorragica cutanea e delle mucose è completamente cessata e l'a. è ora in uno stato di benessere e di forze che le permette di attendere alle proprie occupazioni in modo del tutto normale. Guarigione dunque clinica che si può dire completa che persiste ormai da quasi due anni.

Ma se si esamina più minutamente l'a. si osserva che ogni tanto compaiono tuttora gruppi di petecchie, che lievi traumi danno tuttora luogo a larghe ecchimosi, che il tempo di emorragia è prolungato, le piastrine scarse, la resistenza vasale sempre inferiore alla norma, che il tempo di coagulazione è normale, ma che la retrazione del coagulo manca completamente.

Vale a dire che persistono tutte le note fondamentali della porpora idiopatica.

La guarigione dunque ottenuta con la castrazione con raggi Roentgen non ha affatto modificato il fondo costituzionale della malattia, che persiste tuttora invariato coi suoi caratteri semeiologici particolari, ma ha semplicemente abolito una causa occasionale atta a favorire la manifestazione della diatesi, che secondo il nostro parere è la base vera di questa malattia.

La relazione perciò che abbiamo più sopra rilevata tra insorgenza di accessi emorragici nella porpora idiopatica cronica e periodi mestruali (e ricordiamo per esempio il tipico caso di Demmer) viene ben chiaramente illuminata dalla nostra osservazione. Le modificazioni che normalmente avvengono nella donna in periodo mestruale determinano, per un meccanismo che qui non ci interessa, ma che è indubbiamente endocrino, una particolare facilità alle emorragie. Nelle donne che già costituzionalmente presentano una anomalia di questa natura, il sovrapporsi della causa occasionale derivante dal periodo mestruale porta alla manifestazione clinica dell'accesso emorragico tipico della porpora idiopatica cronica.

Noi riteniamo pertanto che nel determinismo della porpora idiopatica costituzionale non debba potersi assegnare alle ghiandole sessuali altra funzione, se non quella di causa occasionale per la esplosione della fenomenologia clinica.

La causa prima, fondamentale è da ricercare secondo il nostro parere in una vera diatesi cioè in una disposizione congenita, costituzionale, ereditaria.

Tra i mezzi che finora si sono dimostrati meglio adatti a limitare le conseguenze dannose di questa particolare disposizione morbosa è indubbiamente la splenectomia e solamente con questa si è ottenuto di modificare notevolmente alcuni dei suoi sintomi caratteristici, come p. es., il tempo di emorragia, la resistenza vasale, la retrazione del coagulo.

Qui ancora viene spontaneo il raffronto già ricordato coll'ittero emolitico, nel quale pure una disposizione costituzionale, ereditaria, tipica, viene favorevolmente influenzata dall'asportazione della milza. Quale sia il posto che nella patogenesi dell'una o dell'altra diatesi spetti a quest'organo potrà essere ancora oggetto di ricerca e di discussione.

Dato l'effetto benefico di una limitazione parziale o totale della sua attività è ovvio riportare se non la causa per lo meno il meccanismo patogenetico primo della malattia alla milza. Ma se si considera che anche la splenectomia dà bensì una guarigione clinica, ma non la scomparsa di tutti i segni della anomalia costituzionale, la conclusione suaccennata potrà sembrare meno sicura.

Riassumendo noi crediamo che l'accertamento del meccanismo della splenectomia nella porpora idiopatica non possa avvenire indipendentemente dalla patogenesi tuttora incerta di questa forma morbosa.

Due indirizzi sembrano pertanto doversi considerare. Quello che riporta alla milza come tale, vale a dire come massimo organo di tutto un sistema organico e quindi in definitiva a quello che vien detto sistema splenico, la causa essenziale della forma morbosa emorragica individuata col nome di porpora idiopatica, sia che essa agisca modificando direttamente o indirettamente la piastrinopoiesi, sia che una più complessa azione venga esercitata sul governo del sistema vasale e sulla crasi sanguigna.

E quello che invece, riportando la causa di questa malattia a una complessa disposizione costituzionale, ereditaria (diatesi), ritiene che gli effetti della splenectomia siano una conseguenza del tutto indiretta dovuta alla modificazione (per influenze endocrine o nervose?) di una serie anormale di correlazioni organiche che formano precisamente l'essenza della diatesi e che però non possono, per ora, venir ricondotte piuttosto ad una lesione del ricambio piastrinico che a quella del governo dei vasi o della funzione di ghiandole endocrine.

Indicazioni della splenectomia nelle malattie emorragiche. — Volendo ora fissare alcune norme da servire come criterio nello stabilire l'opportunità o meno della splenectomia in casi di malattie emorragiche, occorre ritornare un momento all'argomento che abbiamo brevemente trattato all'inizio di questa rassegna, per ricordare che il campo di possibile applicazione della splenectomia non comprende nessuna di quelle forme che abbiamo riunite sotto il nome di porpora sintomatica nè di quelle che formano il gruppo della porpora di Schönlein-Henoch. Nessuno infatti dei casi finora noti che hanno risentito giovamento da questo intervento può essere riunito alle forme di questi due gruppi, ma rientrano tutti invece in quello della porpora primitiva, idiopatica, costituzionale. Occorre inoltre tener presente che risultati terapeutici positivi sono mancati in tutti i casi nei quali il quadro morboso si è istituito rapidamente ed ha presentato decorso acuto. È inoltre assai importante il fatto che in alcuni di questi casi, studiati anatomo-patologicamente si è riscontrata la presenza di lesioni gravi di altri organi con alterazioni secondarie del midollo osseo, le quali stanno ad indicare che nel caso particolare non si trattava già di una porpora idiopatica, ma di una delle tante varietà di porpora secondaria. Invece nei casi a decorso cronico in cui il successo terapeutico non è mancato non vi sono clinicamente segni rilevabili di malattie di altri organi, nè essi sono stati riscontrati nei casi, rari finora, in cui, venuto a morte l'a. per cause intercorrenti qualche tempo dopo la splenectomia è stato possibile eseguire l'esame anatomo-patologico.

Queste constatazioni, che hanno notevole importanza anche dal punto di vista generale della sistematica delle malattie emorragiche, sono più ancora significative nei rispetti del problema della indicazione della splenectomia.

Noi abbiamo riunito nel primo gruppo col nome di porpora idiopatica o di malattia di Werlhof-Glanzmann una sindrome emorragica clinicamente caratterizzata da emorragie cutanee e mucose, abbondanti e difficilmente frenabili, che insorgono ad accessi, senza evidenti cause morbose occasionali concomitanti, senza movimenti febbrili, senza manifestazioni cosidette reumatiche o nevralgiche, in individui i quali da tempo presentano una particolare facilità alle emorragie cutanee e mucose e che già in precedenza hanno avuto accessi emorragici più o meno frequenti e più o meno gravi di tale natura, individui per lo più di sesso femminile nei quali le manifestazioni emorragiche presentano un rapporto talora assai evidente con i periodi mestruali. Gli esami speciali permettono di rilevare durante l'accesso un prolungamento del tempo di emorragia, un tempo di coagulazione del sangue in vitro in limiti prossimi alla norma, una diminuzione della resistenza vasale, una forte diminuzione o assenza completa della retrattilità del coagulo, una fortissima diminuzione del numero delle piastrine. In più, a seconda dei casi, i segni di uno stato anemico più o meno grave, con i caratteri delle anemie secondarie.

Nei casi che rientrano in questo gruppo la splenectomia rappresenta un intervento capace di assicurare la guarigione clinica.

È questo un insieme di fenomeni clinicamente rilevabili così caratteristico, che basta indubbiamente per considerare come un gruppo ben omogeneo queste manifestazioni morbose.

Nella realtà pratica esistono altre forme che sono apparentemente assai vicine a queste per la piastrinopenia, per i caratteri del tempo di emorragia, del tempo di coagulazione, della resistenza vasale, delle manifestazioni emorragiche, per la mancanza di sintomi precisi di altre malattie concomitanti, ma che tuttavia clinicamente se ne differenziano:

1) per la mancanza di ogni segno precedente di disposizione ad emorragie;
2) per il decorso acuto e progressivo malgrado ogni sussidio terapeutico.

In casi di questo genere la splenectomia non ha mai dato risultato positivo.

Queste forme simulano dunque da vicino le forme idiopatiche ma all'esame anatomo-patologico, ove è stato possibile, si è sempre riscontrata la presenza di altre forme morbose, che danno ragione delle manifestazioni emorragiche, sono cioè, come già si è detto, forme che rientrano nel gruppo delle porpore sintomatiche di natura secondaria.

Di fronte alla necessità di dover ammettere che una sindrome emorragica, pur così chiaramente delineata, possa riconoscere momenti etiologici diversi e data la impossibilità pratica di ottenere anche con esami particolari elementi di sicura diagnosi differenziale tra alcune, se anche rare, forme sintomatiche e le forme di porpora idiopatica, la decisione sulla utilità della splenectomia nel caso singolo dovrà essenzialmente basarsi sui dati anamnestici.

Quando in una forma di grave malattia emorragica, che per tutti gli altri caratteri sembri appartenere al gruppo della porpora primitiva, idiopatica, l'anamnesi sia muta circa precedenti manifestazioni più o meno gravi di disposizione alle emorragie o di accidenti emorragici e il quadro sia insorto per la prima volta in forma acuta e grave con tendenza progressiva all'aggravamento, dovrà tenersi presente che tali caratteri parlano piuttosto contro l'esattezza della diagnosi accennata e che in ogni modo essi rendono consigliabile di astenersi da un intervento chirurgico sulla milza.

E qui è il caso di insistere sulla necessità di non dare ad un sintomo facilmente rilevabile, come è la diminuzione delle piastrine, un valore differenziale che non può assolutamente avere.

Le denominazioni di trombopenia essenziale, di porpora trombopenica sono, specialmente dal punto di vista della delimitazione pratica delle indicazioni della splenectomia, troppo imprecise. La trombopenia è un fenomeno che accompagna una quan-

tità di condizioni morbose in modo più o meno transitorio. Nelle forme di malattie emorragiche potrà essere utilizzato, come criterio differenziale tra le forme di porpora di Schönlein-Henoch e l'emofilia da un lato e le porpore idiopatiche o m. di Verlhof-Glanzmann. e le porpore evidentemente sintomatiche o secondarie dall'altra, le quali del resto sono ben distinte per altri caratteri. Ma il criterio della trombopenia è del tutto fallace là dove più interessa avere dati differenziali precisi e cioè tra le forme idiopatiche e quelle secondarie a processi morbosi primitivi clinicamente difficilmente rilevabili.

Non si dovrà quindi far conto speciale della trombopenia nel porre o meno la questione di un intervento, ma questo sintomo dovrà essere valutato insieme agli altri ben più importanti indizi che vengono dall'esame clinico dell'ammalato.

L'opportunità poi della splenectomia in casi di accertata diagnosi di porpora emorragica idiopatica risulta da un complesso di considerazioni che ricordiamo brevemente. L'asportazione della milza rappresenta sempre un intervento di una certa importanza, anche quando, come nella maggior parte dei casi finora eseguiti non vi siano difficoltà speciali dovute ad aderenze, non molto frequenti, della milza con gli organi viciniori, nè da parte della emorragia dalla ferita operatoria che viene indicata concordemente come assai modica e facilmente frenabile. Anche la mortalità operatoria non è elevata. Pur tenendo conto dei casi in cui l'intervento non è a nostro parere indicato, cioè di quelli ad insorgenza rapida ed a decorso acuto, si sono constatati finora 7 casi di morte su 40 splenectomie, di cui 2 per narcosi, uno per ascesso subfrenico.

La lunga durata e la gravità delle manifestazioni emorragiche, il loro ripetersi a breve distanza di tempo, la resistenza a tutti i sussidi terapeutici comuni, la progressiva anemizzazione e il persistente stato di debolezza fisica che tali condizioni morbose mantengono nel paziente, saranno i criteri dai quali dovrà essere nel caso singolo guidato il definitivo giudizio sulla opportunità dell'intervento. Certo si è che con questo sussidio si è potuto ridare uno stato di salute perfetta e di completa abilità al lavoro ad individui che da anni l'avevano in gran parte perduto.

CONCLUSIONI.

Volendo ora riassumere in breve il significato da attribuire alla milza nelle malattie emorragiche dobbiamo mettere ben in evidenza che i dati attualmente noti e che abbiamo ricordato nella prima parte del lavoro, non hanno potuto dare la prova che la milza eserciti un'influenza ben caratterizzata e precisa sui vari momenti che contribuiscono a formare i fenomeni della produzione e della cessazione delle emorragie.

Le piastrine, se anche possa venirne transitoriamente variato il numero colla splenectomia, dipendono dalla milza solo in modo generico, in quanto essa è uno degli organi del sistema emolitopoietico. La coagulabilità del sangue non ha certamente diretto rapporto con una specifica funzione splenica. Anche le modificazioni del tempo di emorragia e della resistenza vasale, successive alla splenectomia, sembrano piuttosto essere dovute ad un processo assai complesso, che non ad una esclusiva influenza della milza.

La dottrina di una particolare attività splenica nel processo emorragico-emostatico si è venuta costruendo su basi che sono solo apparentemente solide. La constatazione di un tumore di milza, presupposto indice di iperattività splenica, con determinate modificazioni ematologiche (piastrinopenia, leucopenia, aleucia) che si accompagnano frequentemente a manifestazioni emorragiche. la possibilità di ottenere con irradiazioni prolungate della milza con raggi X lesioni analoghe, la modificazione della coagulabilità sanguigna con irradiazioni spleniche di breve durata, interpretate come stimolanti, i risultati della splenectomia in alcune forme di porpora sono i principali argomenti che possono spiegare perchè siano state assegnate alla milza funzioni regolatrici delle piastrine, della coagulabilità del sangue e, perchè questo organo, in conse-

guenza della concezione quasi esclusivamente meccanica della funzione delle piastrine nella emostasi, sia stato ritenuto l'elemento più importante nella patogenesi della piastrinopenia.

Ma le illazioni tratte dagli esperimenti di irradiazione prolungata della milza sono risultate prive di giustificazione. Le stesse modificazioni delle piastrine, dei leucociti, del midollo osseo si ottengono irradiando parti del corpo (orecchie) ben indipendenti dalla milza, con le stesse lesioni profonde sia degli elementi circolanti del sangue sia di quelli degli organi emopoietici. Modificazioni della coagulabilità sanguigna si producono sia irradiando brevemente la milza, sia altre parti qualunque del corpo. La resistenza vasale si può modificare con irradiazione dell'ovaio. Difficile dunque trarre da queste osservazioni ripetutamente rilevate altra conseguenza se non la seguente: che la milza, come tale, non esercita sul meccanismo di questi fenomeni una azione particolare.

Caduti gli argomenti che dovrebbero confortare l'ipotesi di una specifica attività splenica in base agli effetti di una inibizione o di una supposta attivazione fotodinamica della milza, con tutte le conseguenze che ne derivano sul dottrinale dei rapporti tra questo organo e il midollo osseo, restano i risultati della asportazione della milza. I quali, precisamente, portano una nuova conferma della affermazione suddetta.

Da tutto quanto si è appreso dai numerosi casi di splenectomia in forme morbose emorragiche risulta evidente che non esiste un rapporto particolare tra una eventuale ben determinata attività normale e patologica della milza e il fenomeno dell'emorragia e dell'emostasi.

L'influenza della splenectomia nella porpora idiopatica primitiva, ma solamente in questa, mette, a nostro parere, in rilievo che a questa forma morbosa, finora compresa nel grande gruppo delle malattie emorragiche, bisogna riconoscere una individualità propria, a caratterizzare la quale concorre, oltre al fatto già da altri AA. messo in rilievo della sua dipendenza da un fattore endogeno, da una vera « diatesi » nel senso stretto della parola, cioè di disposizione costituzionale ereditaria (indipendentemente dalla sua manifestazione clinica o meno), anche il fatto tipico ed esclusivo della sua profonda modificazione con l'asportazione della milza.

Vale a dire che, a nostro parere, nel quadro della porpora emorragica primitiva costituzionale, la milza assume un significato particolare, non meno importante di quello che a tale organo deve attribuirsi nell'ittero emolitico. Se anche gli effetti dell'allontanamento di un organo dal complesso delle correlazioni funzionali di tutto il corpo possano essere dovuti a meccanismi molteplici, meno semplici forse di quanto molte volte sia stato giudicato, noi crediamo tuttavia di dover ritenere che la specifica influenza esercitata dalla splenectomia sulla porpora emorragica primitiva possa giustificare il concetto che la milza abbia una reale importanza anche nella patogenesi di questa malattia.

Noi pensiamo cioè che la milza intervenga attivamente forse anche a determinare certo a modificare una sola tra le diverse categorie di malattie emorragiche e precisamente quella individuata col nome di porpora idiopatica, di natura strettamente costituzionale, ereditaria. Tale influenza si esercita in modo così intimamente legato alla modificazione della malattia nel suo complesso da dover ritenere che essa non si svolga per l'interposta via di modificazioni primitive dei singoli momenti dell'emorragia e dell'emostasi. Le modificazioni di questi sembrano essere invece conseguenze indirette di un'azione esercitata dalla milza (o più strettamente dalla asportazione della milza) su quell'organo o su quell'insieme di funzioni organiche tuttora indeterminate, ma che non sono certo riconducibili alla sola piastrinopenia, le quali formano il substrato patogenetico di questa forma morbosa.

Torino, agosto 1924.

BIBLIOGRAFIA.

(1) CORI G. *Zur Klinik und Therapie (Splenektomie) der essent. Thrombopenie.* Zeitschr. f. Klin Med., 94-4/6, pag. 356, 1922.

(2) BENEKE. Therapie der Gegenwart, 1917.

(3) BRIEGER H. u. FORSCHBACH J. *Zur Pathologie der Erythrämie.* Klin. Woch., 1922, n. 17, pag. 845.

(4) BRILL N. E. e ROSENTHAL N. *Treatment by Splenectomy of Essential Thrombocytopenia, etc.* Arch. of Intern. Med., 52, 6, 938, dic. 1923.

(5) BOWEN. Bull. Buffalo Gen. Hospit. 1:2, 1923. (Cit. da BRILL e ROSENTHAL).

(6) DE LA CAMP O. *Ueber Reizung, Lähmung und Ausschaltung der Milzfunktion.* Langenbeck's Arch., 126, 443, 1923.

(7) DEMMER. Folia Haematologica. Arch., vol. 26.

(8) DI GUGLIELMO G. *I megacariociti del sangue periferico.* Haematologica, 4, 2, p. 182.

(9) DUENNER. Berl. klin. Woch., 1921, n. 16.

(10) ECCLES W., MC ADAM and FREER G. D. *Enlargement of A Splenculus To the Size of A Normal Spleen,* ecc. Brit. med. Journ., 1923, n. 3170, p. 515.

(11) EHRENBERG CH. *Ueber einen Fall von essentieller Thrombopenie,* etc. Mon. f. Geb. u. Gyn., 51.

(12) ENGEL D. *Ueber Milzexstirpation bei der essent. Thrombopenie,* ecc. Langenbeck's Arch., 129, 3, 563, 1923.

(13) ID. Langenbeck's Arch., 126, 1, 156.

(14) EPPINGER. H. *Die Hepatolienalen Erkrankungen.* Springer, Berlin, 1921.

(15) ESMEIN. Arch. des maladies du coeur., 1908.

(16) EYLENBURG E. *Anzeigen und Ergebnisse der Milzexstirpation.* Fol. Haemat., Arch., 26, 3, 176.

(17) FOÀ P. *Contributo alla conoscenza degli elementi costitutivi della polpa splenica.* Arch. per le Scienze mediche, vol. 30, n. 29, 1906.

(18) FOERSTER A. *Ueber Morbus maculosus Werlhofii.* Zeitschr. f. Klin. Med., 92, 1/3, pag. 170.

(19) FRANK E. *Die essentielle Throbopenie.* Berl. klin. Woch., n. 18-19.

(20) ID. *Aleukia haemorragica.* Berl. klin. Woch, 1915, n. 37-41.

(21) ID. *Aleukia splenica.* Berl. klin. Woch., 1916, n. 21, pag. 555.

(22) ID. *Ueber die Pathogenese des Thyphus abdominalis.* Deutsche med. Woch., 1916, n. 35.

(23) ID. *Die splenogene Leuko-Myelotoxicose.* Berl. klin. Woch., 1917, n. 24, pag. 573.

(24) ID. *Ueber haemorragische und pseudo-hämophile Diathese.* Ergebn. d. ges. Med., vol. III, pag. 171, 1922.

(25) GLANZMANN E. *Beitraege zur Kenntnis der Purpura im Kindesalter.* Jahrb. f. Kinderheilkv., 83, III, Folge 33, 1916.

(26) ID. *Hereditäre hämorragische Thrombosthenie.* Id., id., vol. 88, III Folge 38, 1918.

(27) GORKE H. *Das Verhalten der Milz und des Knochenmarks und die Aussichten der Splenektomie bei der aplast. Anaemie.* D. Arch. f. klin. Med., 136, 3/4, 143.

(28) HALBAN. Arch. f. Gynäk., 118, 2, pag. 229.

(29) HAUCKE. *Splenektmie bei traumatischer Milzruptur und Thrombopenie.* Berl. klin. Woch., 1921, pag. 1515.

(30) HAYEM G. *L'Hématoblaste.* Press. univers., Parigi, 1923.

(31) HERFARTH. Brun's Beiträge, 128, 282.

(32) HERRMANN. Zentralbl. f. Gynäk., 1922, n. 41.

(33) HERZOG u. ROSCHER. *Beiträge zur Pathologie der Thrombopenie.* Virchow's Arch., Bd. 234.

(34) HIRSCHFELD T. u. WEINERT A. *Zur Frage der Blutveränderungen nach der Milzextirpation.* Berl. klin. Woch., 1917, n. 27, pag. 653.

(35) HIRSCHFELD H. Klin Woch., 1924, pag. 1465.

(36) HITZROT J. M. *Splenectomy in Hemorragic Purpura.* Ann. of Surgery, 1923, vol. 78, p. 185.

(37) KAZNELSON P. *Zur Pathogenese des hämorragischen Typhus.* Deut. med. Woch., 1916, n. 5, pag. 114.

(38) ID. *Verschwinden der hämorragischen Diathese bei essentieller Thrombopenie nach Milzextirpation.* Wien. klin. Woch., 1916, n 46.

(39) ID. *Beiträg zur Wright's Theorie der Blutplättchenentstehung.* Deutsch. Arch. f. klin. Med., vol. 122, pag. 72, 1917.

(40) Kaznelson P. *Thrombolytische Purpura.* Zeitschr. f. klin. Med., 87, 1, 133, 1919.
(41) Id. *Erfahrungen ueber die Indikationen der Splenektomie, etc.* Wiener Arch. f. inn. Med., vol. 7, 1923.
(42) Keisman M. *Splenogene Thrombopenie.* Med. Klin., 19, n. 3, p. 72.
(43) Kleeblatt F. *Beitraege zum Purpuraproblem.* Brun's Beitr., vol. 120, fasc. 2.
(44) Klinger R. *Zur Entstehung der hämorragischen Diathese.* Deutsch. Arch. f. Klin. Med., 130, 1/2, pag. 127, 1919.
(45) Lanz. *Ligature der Arteria splenica bei fixierter Wandermilz.* Zentralbl. f. Chir., 1914, vol. I, pag. 228.
(46) Leschke. Langenbeck's Arch., 126, p. 154.
(47) Mayo. VI Congresso intern. di chirurgia, Londra, luglio 1923.
(48) Meyerstein. Deut. med. Woch., 1924, n. 32, pag. 1101.
(49) Micheli F. *Le splenomegalie primitive.* U. T. E. T., Torino, 1910.
(50) Minkowski. *Haemorragische Diathese, Thrombopenie und Milzfunktion.* Med. Klin., 1919.
(51) Mino P. *I raggi Röntgen nel trattamento di manifestazioni emorragiche.* Radiologia medica, 1925.
(52) Id. *Le porpore emorragiche.* Biblioteca di Haematologica. (In pubblicazione).
(53) Mino P. e Ceruti P. *Variazioni ematologiche nel periodo mestruale.* Giorn. di biologia e di med. sper. (In pubblicazione).
(54) Minot. *Diminished Blood Platelets and Marrow Insufficiency.* Arch. Int. Med., June 1917, vol. 19, pag. 1062.
(55) Morawitz P. *Ueber die Indikationen der Milzexstirpation.* Klin. Woch., 1922, n. 16, pag. 769.
(56) Id. *Ueber haemorragische Diathesen.* Münch. med. Woch., 1922, n. 42, pag. 1487.
(57) Mühsam. Langenbeck's Arch., 127, 415.
(58) Naegeli O. Klin. Woch., 1922, pag. 2166.
(59) Pugliese. Fortschritte der Medizin, 1897.
(60) Schittenhelm. Klin. Woch., 1923, n. 50.
(61) Schloffer. Langenbeck's Arch., 126, 151.
(62) Schmidt M. B. *Ueber das Verhalten der Leber nach Milzextirpation beim Menschen.* Zeitschr. f. Geb. u. Gyn., 1924, vol. 87, 2, 261.
(63) Schmidt. Wiener klin. Woch., 1917, pag. 959.
(64) Schultz W. *Pathogenese und Therapie der haemorragischen Diathesen.* C. Marhold. Halle a. d. S., 1923.
(65) Seifert E. *Experim. Beiträg zur Frage der Milzausschaltung.* Klin. Woch., 1924, n. 48, pag. 2374.
(66) Steinbrinck W. *Ein Beiträg zur Thrombocytenfrage.* Zeitschrift f. Klin. Med., volume 94, 4/6, pag. 447.
(67) Stephan. *Retikulo-endothelialer Apparat und Blutgerinnung.* Münch. med. Woch., 1920, n. 11.
(68) Stahl R. Klin. Woch., 1922.
(69) Sternberg F. *Ueber Purpuraerkrankungen.* Wiener Arch. f. Klin. Med., 3, pag. 433, 1922.
(70) Id. *Thrombolytische Purpura und aplastische Anaemie.* Deutsche med. Woch., 1923, n. 3, pag. 81.
(71) Stubenrauch v. *Die Ligatur der Arteria lienalis.* Deutsch Zeitschr. f. Chir., 172, 374, 1922.
(72) Id. *Ueber die Folgen der Milzarterieunterbindung.* Vereinig. bayer Chir., 7 luglio 1923 e Münch. med. Woch., 1923, n. 29, pag. 962.
(73) Trembur. Mitteil. a. d. Grengeb. d. Med. u. Chir., vol. 20, 1909 e vol. 22, 1911.
(74) Vogel R. *Milzexstirpation bei Blutkrankheiten.* Deutsche Zeitsch. f. Chirurgie, 180, 1/2, pag. 37.
(75) Walterhoefer. *Ueber Diagnose und Therapie der wichtigsten Splenomegalien.* Deut. med. Woch., 1923, n. 50, pag. 1509.
(76) Waltz. Zeitschr. f. d. ges exper. Medizin, vol. 31.
(77) Weinert. Zentralbl. f. Chir., 1921, p. 474.
(78) Id. *Erfolge und Misserfolge der Entmilzung.* Brun's Beiträg. 130, 3, pag. 582, 1924.
(79) Wendel. Mitteilung. a. d. Grenzgeb. d. M. u. Chir., 1920.
(80) Wild E. *Haemorragische Diathese (essent. Thrombopenie) geheilt durch Milzexstirpation.* Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir., vol. 37, 1/2, pag. 201.

II.

OSPEDALE DI S. SPIRITO - SALA GENGA - ROMA

Sopra una speciale forma di linfogranulomatosi
a tipo blastomatoso prevalente nelle glandole mesenteriche

per il prof. GIOVANNI ANTONELLI, medico primario

La linfogranulomatosi, già designata da Paltauf e sua scuola sotto la denominazione di « Lymphomatosis granulomatosa », costituisce oggi uno fra i più importanti capitoli nella patologia dell'apparato linfatico, non soltanto dal punto di vista clinico, ma anche e soprattutto dal lato anatomo-patologico; così che oggi, attraverso questa duplice via d'indagine è possibile differenziarla nettamente rispetto a numerose altre forme morbose, che in passato venivano empiricamente raccolte sotto il termine generico di pseudoleucemia, vale a dire a quelle forme morbose che, dopo la scoperta della leucemia (Virchow), sono state chiamate pseudoleucemiche in quanto hanno un decorso simile alla leucemia per quel che riguarda l'apparato linfatico, ma non offrono il reperto leucemico (malattia di Hodgkin, linfoma maligno di Billroth, linfoadenoma multiplo senza leucemia di Cohneim, linfosarcoma di Virchow, adenia di Trousseau, linfoma ganglionare anemico di Lanceraux, pseudoleucemia di Cohneim ecc., per citare soltanto alcuni dei sinonimi). Questa molteplicità di denominazioni stava appunto a dimostrare l'incertezza degli autori nello stabilire la fondamentale essenza del processo morboso: oggi, grazie ai progressi raggiunti dall'indagine istologica, abbiamo il dovere di designare le differenti forme, non tanto in base alle apparenze cliniche esteriori quanto dal punto di vista dell'intima struttura. Riteniamo quindi sia opportuno abbandonare le vecchie designazioni e non essere corrivi a stabilire sinonimie o identità di processi se non in seguito al più completo studio istologico; e per quanto riguarda la linfogranulomatosi, non solo sia opportuno abbandonare la vaga denominazione di pseudoleucemia, sotto la quale si raccolgono processi differentissimi per natura e decorso, ma anche quella di « malattia di Hodgkin » designazione dapprima proposta da Wilks. Tale è l'opinione di Sternberg, che non ritiene adatta tale designazione, dal momento che, in base alle nuove ricerche, il quadro morboso della linfogranulomatosi è stato nettamente individualizzato. Anche Favre non ritiene esatta la denominazione « m. di Hodgkin », perchè la memoria di Hodgkin (1832) comprendeva più lesioni disparate. Egli infatti descrisse 7 casi con tumefazioni glandolari e spleniche, di cui 2 o 3 soltanto dovevano appartenere alla linfogranulomatosi. Del rimanente, se per la designazione dovessimo tener conto innanzi tutto dello svolgimento storico della forma morbosa, bisognerebbe risalire ai nomi di Malpighi e Morgagni, che hanno già descritto, a quanto osserva Fabian, dei reperti anatomici, che debbono aver rapporto probabilmente con tale forma.

Il termine « linfogranulomatosi » o meglio ancora « granuloma maligno » è preferibile anche a quello di « polilinfomatosi » proposto da Banti, in quanto ci sembra meglio atto a designare l'essenza anatomo-istologica del processo morboso.

Il lavoro istologico fondamentale risale al 1898, per opera di Sternberg, dai cui studi compiuti nel laboratorio di Paltauf la forma ha tratto una solida base. Quest'autore ha nettamente distinto la linfogranulomatosi dalle forme aleucemiche. Le sue osservazioni non che le conferme, salvo alcune modificazioni e completamenti, di numerosi altri ricercatori, rendono possibile oggi non soltanto discriminare il processo morboso, ma distinguere anche in esso varietà e tipi a seconda delle differenti modalità di sede, decorso ecc., e fino a un certo punto, anche delle peculiarità istologiche.

Fabian (1911) ha scritto una pregevole monografia sintetica sull'argomento e da essa desumo gl'importanti dati che riferisco. Le ghiandole interne ed esterne sono fortemente ingrossate, la milza ed il fegato dimostrano per lo più un moderato aumento di volume, e si trovano abbondanti nodi in tali organi oltre che nei polmoni, reni e midollo osseo. Possono esser colpiti molti altri organi e tessuti; il colorito delle glandole alla sezione può essere bianco-grigiastro fino al grigio-rossastro, umido, splendente come carne di pesce. Un importante carattere della superficie è dato da piccole macchie giallastre (Dietrich), focolai di necrosi, alcune volte di apparenza lardacea, altre volte di aspetto secco, come il cacio. Esse sono soltanto eccezionalmente molto estese, e possono ricordare un'immagine di carta geografica (Kaufmann). Soltanto in pochi casi mancano del tutto: in generale esse costituiscono un importante carattere per la diagnosi macroscopica. Lo sviluppo dei nodi negli organi è straordinariamente variabile; ora sono scarsi, isolati, grossi da una testa di spillo ad un pisello, rotondi o leggermente angolosi, irregolari, ora abbondanti e confluenti. Un aspetto caratteristico, alla sezione, offre la milza, che per le formazioni granulomatose diventa simile al porfido rosso (Benda, Warnecke, Dietrich ecc.): « Porphyrmilz ». Gli inglesi avevano usato un'altra espressione: « hardbake spleen ». La milza è lo speciale organo di predilezione per tali noduli. Nel fegato i focolai granulomatosi sono presenti in forma di noduli o di strie negli spazi periportali: reperto meno tipico della milza. Dal punto di vista istologico, si rileva neoformazione di linfociti e di cellule endoteliali (queste dapprincipio sono scarse), spiccati centri germinativi, seni linfatici ampi, vasi abbondanti, mitosi (stadio della iperplasia). Tosto segue un'intensa proliferazione cellulare, a cui partecipano le cellule dei follicoli, gli endoteli e il tessuto interstiziale, non che le cellule avventiziali dei vasi (Warnecke). Queste cellule neoformate si caratterizzano per la loro grandezza, per il nucleo rotondo, vescicoloso, ovale o lobato, spesso per un chiaro nucleolo, e giacciono in mezzo a grandi e piccoli linfociti; alcune di esse sono polinucleate (cellule ritenute come caratteristiche da Sternberg). A poco a poco la struttura linfatica si perde; qua e là rimane qualche residuo di follicoli, molto di rado col centro germinativo. Il reticolo s'ispessisce. Oltre le cellule di Stern-

berg, che prevalgono in numero, si osservano leucociti polimorfonucleati neutrofili, eosinofili, plasmacellule e mastcellule, fibroblasti, frequentemente in strie parallele; nessun aumento delle fibre elastiche. Le cellule endoteliali prendono sempre più l'aspetto di cellule epitelioidi; si vedono molte figure cariocinetiche. Allora ne può risultare una speciale immagine che ricorda il tessuto sarcomatoso (Sternberg). In non piccolo numero di osservazioni le cellule giganti somigliavano ai megacariociti. Il loro protoplasma viene descritto come acidofilo da Widal e Lesnier, come basofilo da Beitzke. Il grande significato di queste cellule fu svelato per primo da Sternberg e dimostrato su vasto materiale di studio.

Le cellule epitelioidi hanno frequentemente l'aspetto picnotico. Le mast- e plasmacellule non sono costanti. Quanto più avanza il processo granulomatoso, tanto più diventano abbondanti i fibroblasti. I focolai di necrosi ricordano raramente la caseificazione, più specialmente hanno il carattere della necrosi jalina (Baumgarten, Askanazy, Weishaupt, ecc.): necrosi da coagulazione, ovvero necrosi anemica (Ruffin); essa si svolge con la scomparsa e non con la distruzione dei nuclei (Dietrich). Occasionalmente si vedono anche frammenti nucleari (Longcope). Nel 3° stadio si ha indurimento fibroso-jalino. Secondo Schridde le cellule giganti di Sternberg sono caratteristiche del granuloma, perchè soltanto in questa malattia si trovano così abbondantemente.

Ziegler distingue nel m. di Hodgkin: 1° la forma a decorso acuto; 2° la f. localizzata; 3° la f. generalizzata; 4° la f. del tumore mediastinico; 5° la f. larvata o tifoide; 6° la f. splenomegalica; 7° la f. osteoperiostitica. Egli respinge la possibilità del passaggio in sarcoma. Lo distingue nettamente dal granuloma tubercolare, perchè questo è caratterizzato dal processo necrobiotico, quello invece da un intenso processo proliferativo con abbondanti figure di divisione nucleare.

Satta (1921) adotta una classificazione fondata sul criterio anatomo-topografico, cioè a seconda della sede ove, se non esclusiva, almeno prevalente è la localizzazione e lo sviluppo del processo morboso: forme esterne ed interne. Fra le prime: forme cutanee; f. glandolari (cervicali, ascellari, inguinali); f. osteo-periostee; f. a tipo Miculicz. Fra le seconde: f. toraciche (glandolari, timiche); f. addominali (gastro-enteriche, spleniche, epatiche, glandolari).

Mi soffermo un poco, per quanto riguarda la sede, sulla localizzazione gastro-intestinale, avendo essa alcuni punti di contatto con la forma personalmente osservata.

Secondo Salamon e Mac Callum il tubo gastro-intestinale, che è facilmente colpito sotto forma infiltrativa nella leucemia e nel linfosarcoma, rimarrebbe immune nel linfogranuloma. Secondo Hauck la rarita della linfogranulomatosi del tratto intestinale, quando è condizionata da un'invasione secondaria della parete intestinale, è dovuta probabilmente alla protezione che esercita la peristalsi intestinale ed al fatto che lo stomaco e l'intestino sono fissati solo per brevi tratti. Terplan osserva che, scorrendo la letteratura, si possono distinguere un gruppo di casi, nel quale la partecipazione del tratto intestinale

è prevalente od esclusiva, da un altro gruppo in cui, accanto ad una più o meno generalizzata granulomatosi, l'intestino è colpito in grado maggiore o minore. Il primo ad osservare, nel 1913, la linfogranulomatosi dello stomaco e dell'intestino, fu Schlagenhaufer, che negli anni successivi ha aggiunto altre due osservazioni. Dalla memoria di Terplan stralcio la casistica da lui diligentemente raccolta e riportata secondo l'intensità della partecipazione del tubo gastro-intestinale al processo morboso.

Caso 6° di Sternberg: accanto alla granulomatosi della milza, delle glandole linfatiche e di altri organi, presenza di focolai ulcerati in vicinanza della valvola ileo-ciecale (non fu però compiuto l'esame istologico).

Caso 6° di Ziegler: granulomatosi di quasi tutte le glandole linfatiche, del fegato e del polmone; follicoli del duodeno e del digiuno ingrossati e istologicamente trasformati in tipico tessuto granulomatoso.

Caso 13° di Lichtensteins: accanto alla granulomatosi di quasi tutti i gruppi glandolari e della milza, una tipica ulcera granulomatosa nella parete interna dello stomaco.

Caso di v. Leo Hess: granulomatosi di quasi tutti i gruppi glandolari e della milza, prominenze superficialmente erose in forma di noduli superficiali (mancò l'esame istologico).

Caso 3° di Schlagenhaufer: accanto alla granulomatosi cronica delle ghiandole cervicali, della milza e del fegato, si trovarono infiltrati superficiali numerosi nel colon, con lievi perdite di sostanza e recenti alterazioni nelle glandole retroperitoneali con necrosi ed emorragie.

Caso di Weinberg: qui il processo granulomatoso a carico dell'intestino è già più intenso; accanto al granuloma di parecchi gruppi glandolari, della milza, della trachea, bronchi e reni, tumefazione dei follicoli, in parte superficialmente esulcerati. Piccole prominenze ed ulcerazioni superficiali anche nella lingua.

Caso 2° di Schlagenhaufer: intense alterazioni a tipo ulceroso nell'intestino, con granulomatosi dei polmoni, del muscolo cardiaco e della milza; grosse ulcerazioni dell'intestino, più piccole nello stomaco, grosse e profonde nel duodeno; ispessimento neoplastiforme dei gruppi glandolari mesenterici e periportali; colon libero.

Caso di Eberstadt: tumore circolare epigastrico con ispessimento della parete del digiuno e ulcerazione della mucosa, non che piccole ulceri nel tenue. Fortemente ingrossate le glandole mesenteriche.

Caso di Partsch: forma ulcerativa intestinale e grosse glandole meseraiche; colon libero.

Caso 1° di Schlagenhaufer: ulceri disseminate nei vari tratti dell'intestino, glandole mesenteriche libere; infiltrate quelle del mesocolon e della grande curvatura dello stomaco.

Caso di v. Catsaras e Georgontas: grosso tumore del cieco, in forma di polipo, impiantato nel tratto inferiore dell'ileo, risultato all'esame istologico

quale una linfosarcomatosi; alterazioni simili a carico delle glandole mesocoliche.

I casi di La Roy sono dubbi.

Caso di Terplan: estesa gastrite ed enterocolite ulcerosa linfogranulomatosa; iperplasia, talvolta con necrosi ed emorragie nelle glandole mesenteriche, perigastriche e peripancreatiche, paraortiche e cervicali. A carico del colon: alterazioni a tipo infiltrativo ed ulcerativo in parte; elementi speciali lungo l'avventizia dei vasi; assenza di plasmacellule.

Ai casi riportati da Terplan noi aggiungiamo due osservazioni di De Groot. Nella prima il linfogranuloma si diffondeva dal mesenterio nella parete del tratto superiore del tenue sotto l'aspetto di un pseudoneoplasma. Nell'altro si trattava di un'ulcera granulomatosa del digiuno. Nell'Istituto Patologico dell'Università di Colonia fu osservato anche un linfogranuloma isolato del retto.

Dallo studio di questi casi si desume che le forme ulcerative sono rapidamente mortali (diarrea, vomito, sangue nelle fecce), e che le forme infiltrative durano molti mesi ed anche un anno. All'esame istologico, le plasmacellule e gli eosinofili si comportano in modo variabile: possono anche mancare. I fibroblasti e le cellule giganti dominano il quadro istologico.

Riassumo ora la storia clinica di un paziente che ho tenuto sotto la mia osservazione per breve tempo, nel Reparto da me diretto dell'Ospedale di S. Spirito, e che è stato oggetto del presente studio.

Dolfi Mariano, di a. 30, ammogliato, di professione boscaiolo, da Gerano (Roma). Fumatore e bevitore modico. Nega lues e malattie veneree. Nel 1916 contrasse tifo, al fronte. Nel 17 fu colpito da palla di fucile, riportando ferita transfossa dallo zigomo sinistro alla regione soprazigomatica del lato destro. Nell'aprile 1924 ha cominciato ad avvertire modiche elevazioni febbrili a tipo continuo insieme con un senso di ipostenia, a cui in seguito si è aggiunto profondo e progressivo dimagrimento. 20 giorni prima di essere ricoverato nell'Ospedale, ha avvertito anche dolori addominali, non intensi però, che sono durati una diecina di giorni. Alvo e minzione normali. Fa ingresso nell'Ospedale il 12 giugno u. s.

E. O. Condizioni generali scadute; pannicolo adiposo scarso; cute e mucose visibili pallide. Lingua patinosa, umida. Pupille reagenti prontamente alla luce ed all'accomodazione. Riflessi cutanei, tendinei e periostei presenti e vivaci. Gli stimoli meccanici agiscono in maniera abnorme su tutti i gruppi muscolari, destando contrazioni e scosse cloniche circoscritte. Sensibilità e motilità normali. Presenza di cicatrici nelle regioni zigomatiche. Si palpano glandole di media consistenza, poco voluminose nella regione latero-cervicale sinistra, nelle sottomascellari, ascellari, epitrocleari, inguinali.

Torace: sviluppo della gabbia toracica anormale, a tipo allungato, con ampiezza esagerata del 3° spazio, e costole ravvicinate nel resto della serie. Palpazione e percussione negative; all'ascoltazione, rumori di sfregamento alla base sinistra.

Cuore nei limiti, itto al 4° spazio all'interno della mammillare; toni netti. Arterie periferiche normalmente elastiche.

Addome teso, intrattabile; al di sotto delle tese pareti si percepiscono pal patoriamente delle masse globose e indistinte. Fegato con limite superiore al 5° spazio, inferiore non palpabile. Milza con limite superiore alla 9ª costola, inferiore non apprezzabile.

Urine normali.

Durante la degenza nell'Ospedale, abbiamo notato quanto segue:

Febbre continuo-remittente, con massimi fino a 39°, per lo più nelle ore del pomeriggio, e minimi nelle prime ore del mattino, oscillanti fra 37,1 e 37,7; talvolta, ma raramente, si sono notate delle vere intermittenze mattutine. Le oscillazioni termiche più ampie si sono rilevate fino al 7 luglio, in seguito si sono fatte meno pronunciate, talora a tipo remittente, tal'altra intermittente (massimi di 38,5) per poi rivestire nell'ultimo periodo un tipo di lieve febbricola vespertina prima, e poi, cessare del tutto, in coincidenza con l'affacciarsi di una diarrea insistente e progressiva.

Reazione di Wassermann nettamente negativa.

Cutireazione alla tubercolina negativa.

L'esame radioscopico del torace non dimostra alcun che di particolare a carico dei polmoni, salvo una certa evidenza delle ombre ilari.

Esame del sangue: Globuli rossi 4,600.000; Hb 0,65; valore globulare 0,70; globuli bianchi 19000.

Formula leucocitaria: Polinucleati neutrofili 79%; eosinofili 1%; basofili 1 %; linfociti 10 %; monociti e forme di passaggio 4 %; mielociti e metamielociti neutrofili 5 %.

A carico della serie rossa non si notano alterazioni morfologiche di speciale rilievo.

Il 23 giugno si asporta, per la *biopsia, una linfoglandola della regione epitrocleare sinistra,* che sottopongo all'esame istologico, rilevando i seguenti dati:

« Capsula modicamente ispessita e normalmente vascolarizzata. In alcuni tratti è poco netta la distinzione fra capsula e tessuto glandolare, così che la zona di passaggio risulta in parte costituita dagli elementi rotondi, allungati o fusati del connettivo capsulare, ed in parte da elementi polimorfi appartenenti al tessuto patologico. La normale struttura glandolare non è più riconoscibile, salvo in alcune zone, dove è possibile la distinzione fra i follicoli ed i cordoni. Anche i seni marginali sono scarsamente riconoscibili. Portando l'osservazione sul parenchima glandolare, lo si vede costituito da abbondanti elementi cellulari, di cui alcuni hanno aspetto linfocitoide, con nucleo ricco di cromatina, altri presentano il nucleo pallido, con scarsi granuli di cromatina, di aspetto vescicoloso, di dimensioni notevolmente maggiori, e di forma svariata: rotondo, ovalare, piriforme, a clava, lobato, a bastoncello, fusato, poligonale; alcune di tali cellule hanno dimensioni gigantesche, e non sono rari degli elementi contenenti più nuclei, da 3 a 4. In qualche punto si rileva la presenza di veri nodi di cellule di aspetto epitelioide. Il reticolo appare lievemente ispessito. I vasi sanguigni ed i capillari si disegnano nettamente ed appaiono numerosi. In altri tratti il tessuto risulta meno ricco di elementi cellulari e presenta maggiore ispessimento e frequente jalinosi dello stroma connettivale; fra gli elementi cellulari predominano quelli di aspetto endotelioide o fibroblastico, ma anche gli altri elementi sono più o meno rappresentati. Le zolle di connettivo più denso e meno ricco di cellule si trovano spesso intorno ai capillari sanguigni Non si vedono zone di aspetto necrotico. Qua e là qualche fenomeno di carioressi. Scarso è il reperto di cellule eosinofile, per lo più mononucleate e visibili specialmente alla periferia dei vasi sanguigni. Si nota qualche rara figura cariocinetica. Lo stroma connettivale della glandola risulta oltre che ispessito anche riccamente vascolarizzato, così da assumere in alcuni campi un aspetto angiomatoide.

In conclusione: in sostituzione al normale tessuto glandolare, salvo nei punti ove questo è ancora parzialmente rappresentato nei suoi elementi linfoidi, neoformazione di grosse cellule in gran parte polimorfe ed anche giganti, con scarsi eosinofili, e modico ispessimento del connettivo ».

Alla base dell'emitorace destro viene rilevata una breve striscia d'ipofonesi con debolezza del murmure vescicolare. Una puntura esplorativa dà esito a liquido giallo chiaro opalescente, il cui esame citologico dimostra abbondanti elementi linfocitoidi.

Numerosi rumori di sfregamento nella regione mammaria e sottoascellare destra.

Tachicardia; pressione arteriosa debole.

Segni di scarso versamento nella cavità peritoneale.

7 luglio: si estraggono dal cavo peritoneale 5 cc. di liquido citrino, lievemente torbido e filante e si iniettano nel peritoneo di una cavia del peso di 200 grammi, la quale muore nella stessa giornata.

Al confine fra il quadrante superiore e inferiore di destra si palpa nettamente una tumefazione ovalare, mobile e spostabile dai piani superficiali e profondi. Si palpa anche nettamente nel quadrante superiore sinistro una massa bernoccoluta, nettamente spostabile anch'essa, indolente, che si prolunga fin sotto l'arcata costale sinistra in guisa da rendere possibile lo scambio con un tumore di milza.

20 luglio — Più manifesti i segni del versamento intraperitoneale.

24 luglio — Si apprezza la presenza di lievi edemi al collo dei piedi e pretibiali.

L'infermo va soggetto a diarrea, che diviene sempre più intensa e frequente.

Nelle regioni inguino-crurali si rileva la presenza di glandole della grandezza di una mandorla, spostabili, indolenti. Gli edemi degli arti inferiori si fanno ancor più pronunciati.

Negli accessi diarroici, le fecce presentano colorito normale, contengono muco, non sangue; le defecazioni non sono accompagnate o precedute da sensazioni dolorose.

La denutrizione organica si fa sempre più spiccata, non ostante la cura jodo-arsenicale, a cui l'infermo è sottoposto da qualche tempo; per due giorni la temperatura si abbassa sensibilmente al di sotto della media, fino all'esito letale che avviene il 1° agosto, dopo cioè una degenza di 8 settimane.

Reperto necroscopico. — Note di avanzata denutrizione; poliadenopatia diffusa nelle varie regioni glandolari esterne, rappresentata da gangli piuttosto duri, grossi da un piccolo fagiuolo ad una mandorla.

All'apertura della cavità pericardica si riscontra una notevole quantità di liquido giallo-citrino. Sull'epicardio si vedono chiazze d'ispessimento; ventricolo destro alquanto dilatato; ventricolo sinistro piuttosto piccolo; integri gli apparecchi valvolari. Evidente ipoplasia dell'aorta.

All'apertura delle cavità pleuriche, presenza di liquido citrino, un po' torbido, più abbondante a destra, meno a sinistra. Aderenze pleuriche alla base del polmone sinistro, facilmente distaccabili, più tenaci fra la base del polmone e il diaframma. Modico enfisema polmonare bilaterale, prevalente lungo il margine polmonare sinistro. Pleurite fibrosa basilare nello stesso lato. La sezione del polmone sinistro dimostra modica congestione edematosa; il lobo inferiore destro è atelettasico. Rare glandole tumefatte nel mediastino.

All'apertura del cavo peritoneale, fuoriesce liquido dello stesso aspetto di quello riscontrato nelle altre sierose. Peritoneo lucido tanto nel foglietto parietale quanto nel viscerale. Sulla superficie del grande omento presenza di nodulini di aspetto perlaceo, scarsi.

Notevole gastrectasia; alla sezione, nella regione prepilorica si vedono nodulini alquanto sporgenti dal piano della mucosa circostante, di colorito bianco-grigiastro e di aspetto perlaceo, che si notano in maggior numero nel primo tratto del duodeno, ove conferiscono alla mucosa un aspetto mammellonato. All'esame dell'intestino tenue non si rileva nulla d'importante tanto a carico della mucosa quanto della sierosa. In corrispondenza del tratto ciecale, si nota un marcato ispessimento delle sue pareti, massimo in prossimità della valvola ileo-ciecale. Anche qui la mucosa presenta aspetto mammellonato, e nello spessore delle sue tuniche, che in alcuni punti sono così ispessite da formare una massa di tessuto compatto ed uniforme, rilevasi la presenza di noduli dello stesso aspetto di quelli sopra descritti. Noduli simili, del diametro massimo di 2-3 millimetri, si trovano disseminati qua e là sulla mucosa del colon.

Dissecando il mesenterio, si mette in evidenza una vasta neoformazione, che occupa in gran parte la metà superiore della cavità addominale, di aspetto nettamente lobato e in alcuni tratti grappoliforme. Tale massa aderisce tenacemente alla regione ciecale non che al primo tratto del colon discendente, e si arresta presso a poco al livello superiore del piccolo bacino. Aderenze piuttosto tenaci si notano anche fra la massa mesenterica e il rene destro; aderenze meno salde fra la neoformazione ed il rene sinistro. Alla sezione, tale massa risulta costituita da tumefazioni glandolari, di colorito grigio-pallido, in alcune quasi lattiginoso, alquanto resistenti al taglio, della grossezza che varia da una piccola mandorla ad una grossa castagna o ad un piccolo mandarino; tali tumefazioni appaiono distinte l'una dall'altra e separate ciascuna da una capsula propria. In una parte di esse si distinguono nettamente zone o strie di aspetto caseoso, disposte per lo più eccentricamente ed a contorno svariato.

Modica tumefazione di quasi tutta la catena dei gangli linfatici retroperitoneali. Nettamente apprezzabile è anche la tumefazione delle glandole dell'ilo epatico. Il fegato è lievemente aumentato di volume e presenta, alla sezione, note di modica stasi. Nè alla superficie di sezione nè a carico della capsula di Glisson si nota presenza di neoformazioni o nodulini; il disegno dei lobuli è dappertutto bene evidente e distinto.

La milza non appare tumefatta in modo apprezzabile; nel suo spessore, alla sezione, si nota la presenza di vari noduli, di cui uno della grandezza di una piccola mandorla, con il centro di aspetto caseoso.

Reni facilmente scapsulabili, di aspetto e volume normale; alla sezione non presentano alterazioni degne di nota.

Testicoli normali, salvo un lieve aumento dello stroma connettivale a carico del destro.

Dal nodulo splenico caseificato si raschia del materiale, che viene sottoposto alla colorazione specifica per il bacillo di Koch: il reperto è negativo. Si notano elementi linfoidi in gran parte, e cellule con protoplasma di aspetto vescicoloso e nucleo poco ricco di cromatina.

Del pari, si nota assenza di bacilli di Koch nel materiale raschiato dal tratto caseificato di una glandola linfatica.

*
* *

Esame isto-patologico. — Pezzetti di glandole linfatiche del mesenterio, di milza ove appaiono i noduli, e della parete ciecale, debitamente fissati ed inclusi e sezionati al microtomo, sono stati sottoposti a varie colorazioni: emallume-eosina, van Gieson e Weigert per le fibre elastiche.

Glandola linfatica del mesenterio. — Nelle sezioni trattate con emallume-eosina, abbiamo rilevato quanto segue:

Capsula fibrosa ispessita per neoformazione di tessuto connettivo ricco di fibre collagene e con nuclei sparsi, accumulati solo in qualche tratto. I capillari della capsula non presentano alterazioni. Gli elementi cellulari che si rinvengono tra i fasci di connettivo hanno nucleo rotondeggiante o fusato. Non è distinguibile il seno marginale. Dalla capsula si passa in alcuni tratti, senza limiti distinti, nel tessuto glandolare notevolmente alterato. La glandola infatti non permette di riconoscere nè follicoli linfatici nè cordoni intermediari e si presenta costituita da estesi focolai caseosi e anche da piccoli focolai, non che da un tessuto di elementi polimorfi, in vari rapporti con la caseificazione. Nei grossi focolai caseosi si trovano, oltre gli elementi necrotici, anche un detrito granulare e residui granulari come nella tubercolosi. I vasi nei grossi focolai caseosi sono necrotici; per le loro guaine rassomigliano a vasi follicolari. Il contorno degli elementi necrotici è sempre nettamente visibile, come pure sono nettamente visibili i vasi nel dominio necrotico, con l'alterazione descritta. In altri focolai necrotici più piccoli, un fatto che richiama l'attenzione è la presenza di vasi, per lo più capillari, ripieni di elementi del sangue. Si rinvengono

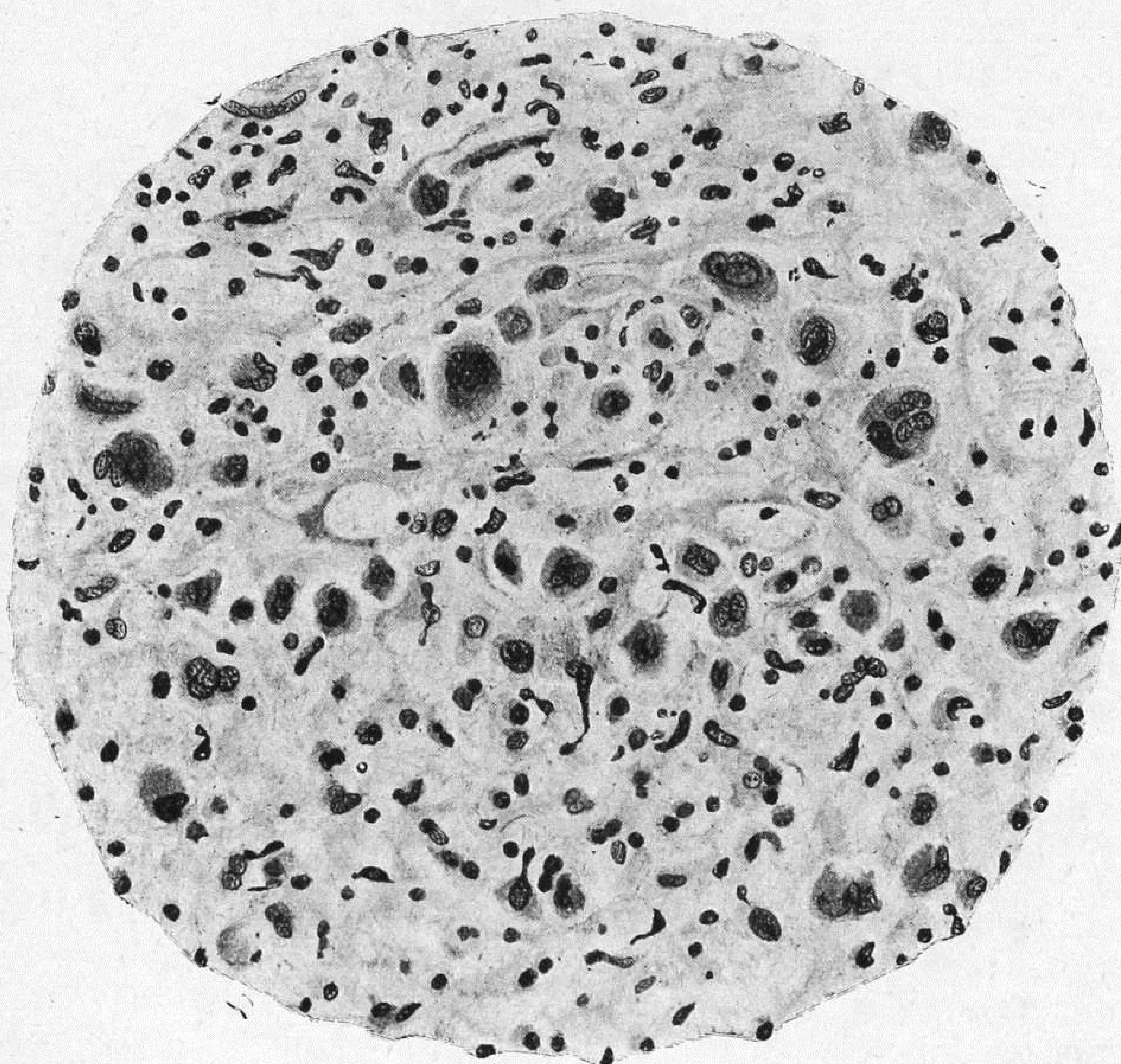


FIG. 1. — *Glandola mesenterica.*

La normale struttura glandolare appare sostituita da un tessuto patologico, costituito da un reticolo connettivale più o meno ispessito, entro le cui maglie sono contenuti elementi cellulari polimorfi (linfoidi, a bastoncello, epitelioidi, ecc.) e frequenti cellule giganti, nella maggior parte plurinucleate ed alcune di aspetto simile ai megacariociti (obb. 7, oc. 4 comp.).

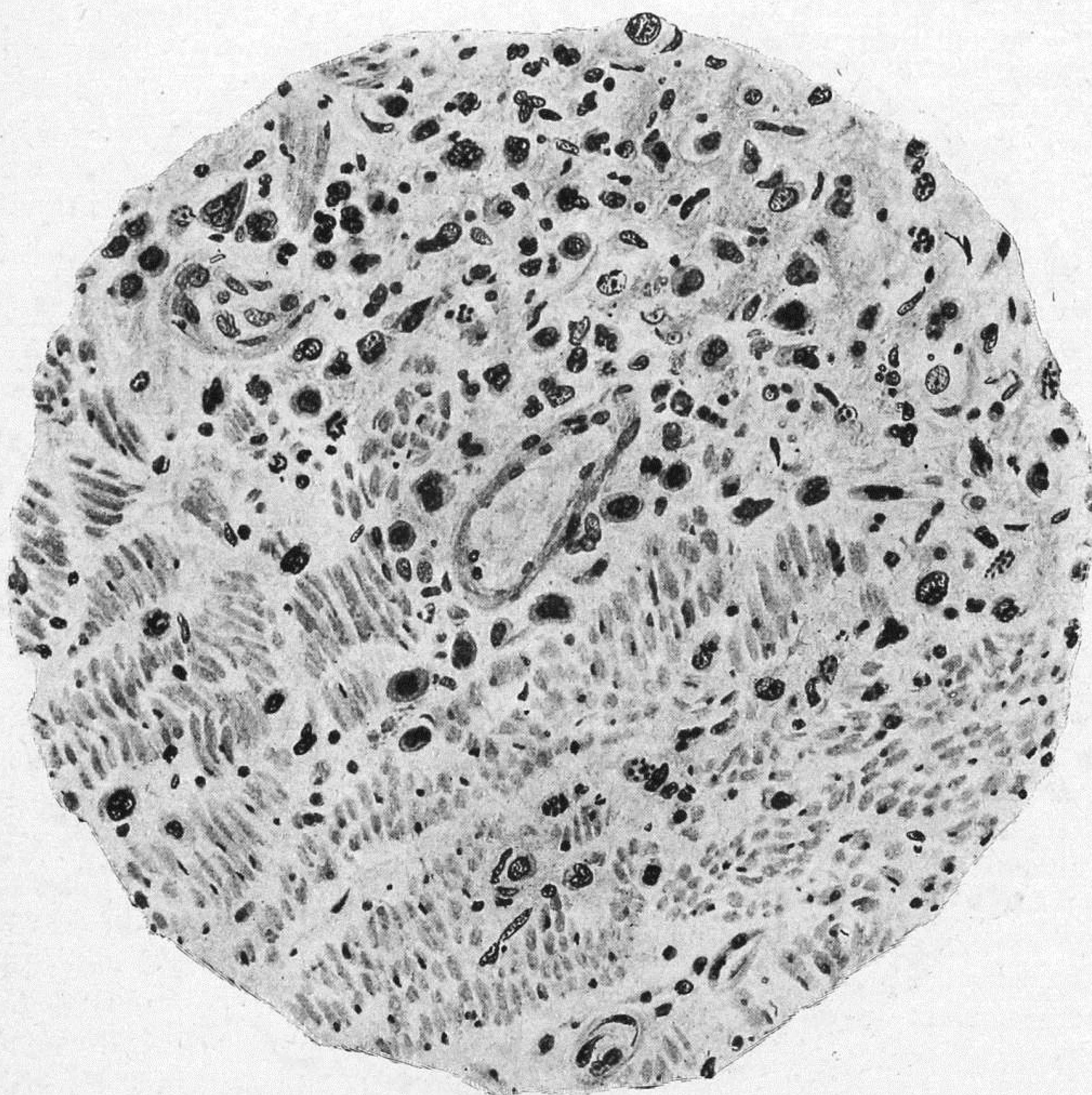


FIG. 2. — *Intestino cieco.*

È nettamente visibile il carattere infiltrativo del tessuto neoformato, che tende a dissociare gli elementi della tunica muscolare. Nel mezzo della figura si vede la sezione trasversa di una vena circondata da

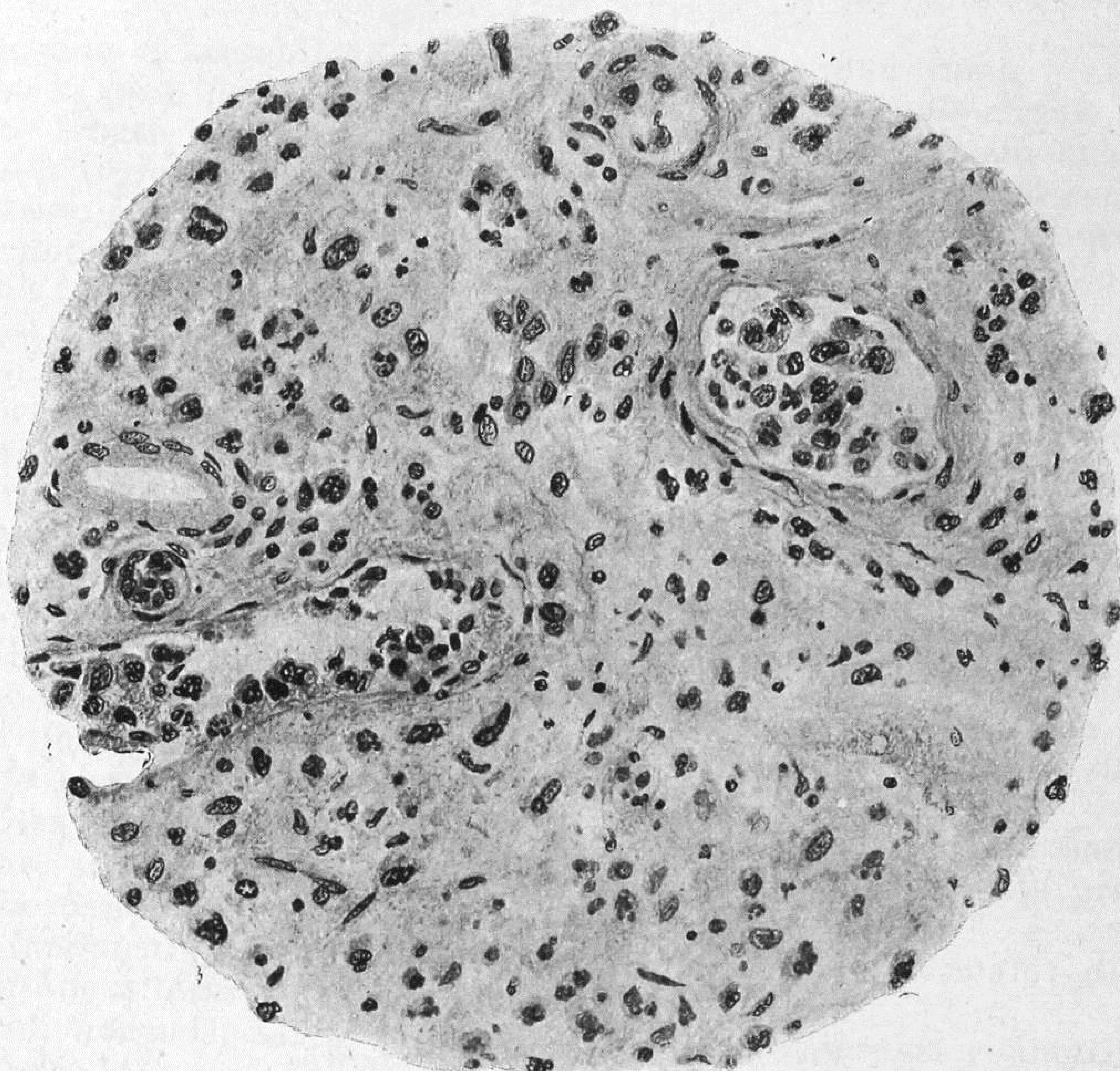


FIG. 3. — *Intestino cieco.*

Gli elementi cellulari del tessuto patologico invadono il lume dei vasi venosi, di cui quello rappresentato a destra della figura appare quasi obliterato dagli elementi stessi (obb. 7, oc. 4 comp.).

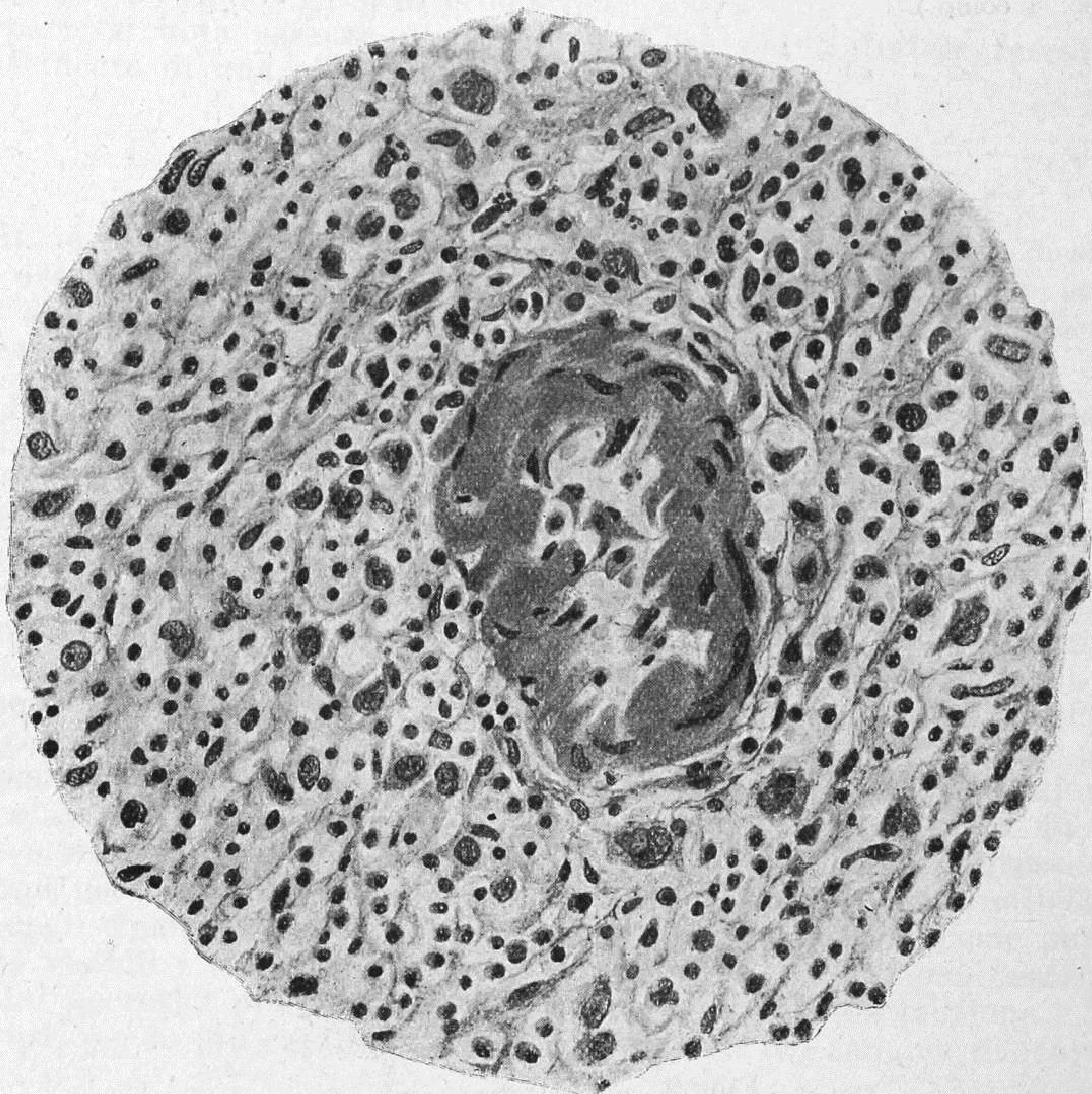


FIG. 4. — *Milza.*

Arteriola follicolare con pareti ispessite e di aspetto jalinoide; struttura follicolare

inoltre delle cavità apparentemente come cistiche, rivestite da un epitelio cubico, che rappresentano con tutta verosimiglianza spazi linfatici cistici. I focolai necrotici talvolta costituiscono delle strisce in mezzo allo speciale tessuto in cui è trasformato il parenchima ed il reticolo della glandola linfatica, come abbiamo sopra accennato; non sono distinguibili la sostanza corticale e midollare. Il principale elemento costituente è rappresentato da elementi che differiscono dai linfociti, i quali però sono anche contenuti nella formazione. Gli elementi, che ora descriveremo, sono innicchiati in uno stroma connettivale disposto, in alcuni tratti, nettamente ad alveoli, costituiti da grossi fasci di connettivo rigonfi. Gli elementi contenuti negli alveoli hanno per lo più grosso nucleo, protoplasma non sempre evidente; quando esso è evidente, è caratterizzato da un alone periferico leggermente tinto dall'emallume, e una zona centrale leggermente tinta dall'eosina. Molti di questi elementi presentano nette figure di cariolisi. In altri tratti questa struttura alveolare non è molto netta, essendo addensato lo stroma connettivale. Si trovano anche alcuni nuclei picnotici. Oltre questi elementi si rinvengono anche grosse cellule con grosso nucleo rotondo o a ferro di cavallo, talvolta del tipo del megacariocito, talvolta di apparenza polinucleare, con protoplasma più o meno abbondante. Non si riesce a riconoscere alcun elemento del reticolo. Sono degne di rilievo alcune forme nucleari, che ricordano le cellule a bastoncello, a frusta e a manubrio. Qualche volta tali nuclei raggiungono dimensioni gigantesche, con insenature, e sempre circondate da un protoplasma uniforme. Cellule giganti a tipo Langhans non si osservano. Qua e là è dato di vedere negli alveoli, abbastanza manifesti, il rigonfiamento e la vacuolizzazione delle fibre del reticolo. In alcuni tratti si veggono caratteristiche zone di jalinosi, rappresentate da grossi cordoni jalini. Tra gli elementi caratteristici, oltre quelli somiglianti ai megacariociti, si rinvengono anche elementi giganti ed a nuclei multipli giganti. Sono degne di nota anche delle grosse cellule poligonali; alcuni elementi risultano da una corona di nuclei giganti (non però dell'aspetto delle cellule di Langhans); alcuni ipercromatici si vedono disposti intorno ad una massa nucleare povera di cromatina.

In conclusione, dalle alterazioni descritte si desume quanto segue: la glandola linfatica è trasformata in un tessuto con stroma alveolare contenente elementi di svariatissima forma e grandezza; lo stroma presenta frequentemente jalinizzazione, talora a focolai costituiti da grosse masse jaline. Gli elementi del parenchima, svariati di forma e di grandezza, presentano spesso il tipo gigante, talvolta dell'aspetto dei megacariociti, tal'altra di quelli sopra descritti. Estesi o limitati focolai di necrosi si trovano in mezzo alle masse degli elementi cellulari: necrosi che comprendono stroma, elementi parenchimali e vasi sanguigni. Su alcuni tratti di tessuto necrotico si distinguono nettamente capillari e vasi sanguigni contenenti sangue, e rare volte cisti linfatiche.

Nei preparati al Van Gieson: nettamente appariscente il connettivo capsulare, disposto regolarmente a fasci paralleli: nella porzione più esterna della capsula con vasi sanguigni ben conservati, nella porzione più interna formanti un sottile ricamo costituito da fibrille ad andamento tortuoso. La capsula stessa appare in alcuni tratti fortemente ispessita; di qui si dipartono travate connettivali che convergono verso la profondità del tessuto glandolare, in direzione perpendicolare. In altri tratti i fasci di connettivo decorrono irregolarmente, formando qua e là strie ed isolotti. A maggiore profondità, e propriamente ai confini fra il tessuto glandolare ricco di cellule sopra descritte e una vasta zona necrotica, le fibre del connettivo tornano nuovamente ad addensarsi, formando intorno alla zona necrotica stessa, ma non per tutta l'estensione del suo contorno, una specie di barriera, esile in alcuni punti, più spessa in altri, e costituita non da fasci compatti, ma da delicate fibrille, che solo qua e là si addensano in zolle di aspetto nettamente jalino. Negli spazi circoscritti dalla rete connettivale si rinvengono meno numerosi gli stessi elementi polimorfi, che fanno parte integrante del tessuto ricco di cellule. Nei punti di maggiore

ispessimento le fibre collagene jalinizzate hanno aspetto nastriforme. Portando l'osservazione nello spessore della zona necrotica sopra accennata, si vedono anche qui delicatissimi fasci di connettivo formanti qua e là un tenue ricamo; dove il connettivo è meglio conservato, presenta aspetto jalino. Nella stessa zona necrotica sono ancora riconoscibili, quasi come ombre delle normali formazioni, i vasi sanguigni, di cui alcuni presentano la parete di aspetto jalino, altri sono trasformati in un blocco compatto ed amorfo. Qua e là si notano anche le formazioni cistiche, di cui abbiamo fatto cenno nella descrizione precedente. Nel tessuto ricco di elementi cellulari le fibre connettivali addensate in alcuni punti, hanno andamento per lo più tortuoso, e a mano a mano che si allontanano dalle zolle di maggiore addensamento, diventano sempre più sottili fino a formare un tenue reticolo, entro le cui maglie si vede anche un solo elemento cellulare.

Intestino cieco. — Nei preparati all'emallume-eosina: l'esame microscopico della parete, la quale è riconoscibile solo dalla presenza, nella sezione, di un tratto della mucosa alterata per putrefazione e per la muscolatura, dimostra la stessa struttura di quella descritta nella glandola linfatica del mesentere. Tutta la parete intestinale è invasa dal tessuto neoformato. Inoltre si notano elementi della neoformazione costituenti formazioni trombotiche in alcuni vasi venosi, il cui lume ne rimane completamente obliterato; in altri vasi la penetrazione degli elementi è parziale.

Nei preparati al Van Gieson: si rileva nella sottomucosa notevole ispessimento del connettivo e scomparsa completa del grasso. I fasci di fibre muscolari bene distinti dalla colorazione specifica, si presentano dissociati in mezzo alla massa del tessuto neoformato sopra descritto. È degno di rilievo il fatto, che spesso gli elementi della neoformazione patologica sono accumulati in strati concentrici e a mantello intorno ai capillari sanguigni. Inoltre è nettamente visibile un finissimo reticolo fibrillare sia nella parete degli alveoli sia nell'interno di essi. Qua e là il reticolo stesso presenta notevole ispessimento e jalinosi. Non si ha l'impressione che il fine reticolo emani dai corpi cellulari. Alcuni alveoli contengono accumuli di elementi necrotici oltre i soliti elementi giganti con abbondante protoplasma, nucleo a scarso contenuto di cromatina e con corpuscoli nucleolari.

Milza. — Nei preparati all'emallume-eosina: capsula notevolmente ispessita; aumentato lo spessore dei setti e delle trabecole; ben conservati in alcuni tratti i follicoli. I seni della polpa sono poco evidenti: sono di solito molto evidenti verso gli strati sottocapsulari. I cordoni di Billroth appaiono infiltrati di globuli rossi. Qua e là il parenchima splenico è completamente sostituito dagli elementi del tessuto descritto. Se si rivolge l'attenzione alle parti più superficiali immediatamente sottostanti alla capsula, si rinviene la struttura ordinaria della milza. Su altri tratti invece prevale il carattere della milza emolitica: cioè i cordoni appaiono invasi dai globuli rossi e con numerose cellule pigmentifere. Si nota inoltre ispessimento degli elementi del reticolo. Dai tratti in cui il parenchima splenico appare conservato con le alterazioni descritte si passa a tratti in cui la struttura della milza è profondamente modificata. Non si vedono più follicoli nè seni nè cordoni di Billroth; invece il tessuto splenico è sostituito da elementi polimorfi del tipo gigante-cellulare, fusati o rotondeggianti, con nucleo unico o con molti nuclei, talvolta del tipo megacariocitico, disposti in uno stroma fibroso, ricco di sostanza fondamentale. In qualche punto si vedono accumuli di cellule giganti intorno alle piccole vene. I vasi sanguigni della formazione sono rappresentati soprattutto da amplissimi capillari ripieni di sangue. Numerose sono le figure di carioressi e di cariolisi. Il passaggio da tale tessuto così caratteristico al tessuto proprio della polpa è immediato e con limiti netti rispetto al parenchima splenico.

Nelle parti che presentano tale struttura si osservano frequenti focolai di necrosi, tanto a carico dello stroma quanto degli elementi parenchimali.

Dei follicoli di Malpighi alcuni presentano rarefazione delle cellule linfoidi e l'arteriola centrale a pareti ispessite; in altri, intorno all'arteriola ispessita e jalinizzata si vedono, commiste agli elementi linfoidi, delle cellule polimorfe e giganti, sparse qua e là fra le maglie di un reticolo più o meno ispessito.

In qualche altro follicolo si nota una vera sclerosi centrale emergente dalla periferia dell'arteriola, con rari elementi linfoidi e fusàti. In qualche tratto il tessuto patologico sostituisce quasi completamente la struttura follicolare; tra i fasci di fibre connettivali più o meno densi sono ancora bene riconoscibili gli elementi linfoidi sopravvissuti; ma spiccano per numero e volume i grossi elementi a nucleo polimorfo e giganti sopra descritti, che in alcuni punti formano accumuli di apparenza blastomatosa.

Nei preparati al Van Gieson: è nettamente evidente una parte del nodulo neoformato, perfettamente distinto dalla polpa bianca e dalla polpa rossa. Si vedono anche follicoli iperplastici, ed alcuni giganteschi, per quanto sempre a limiti netti l'uno dall'altro, con l'arteriola follicolare al centro, e costituiti dai soliti elementi, salvo il frequente aspetto di rigonfiamento a carico degli elementi del reticolo. Nella formazione patologica invece, alla periferia della quale si vedono ancora i seni con notevole atrofia dei cordoni e i seni stessi ristretti, il tessuto ha l'aspetto caratteristico, e sempre costituito da una netta struttura alveolare e dalla presenza negli alveoli stessi di elementi polimorfi, fra i quali prevalgono le cellule giganti sopra menzionate. La rete alveolare è costituita da finissime fibre connettivali, ben colorate in rosso dal Van Gieson; spesso le fibrille si ispessiscono ed appaiono come jaline, costituendo alveoli ancora più grandi, entro cui spiccano i soliti elementi, che si rilevano tanto nelle glandole linfatiche quanto nell'intestino. In molti tratti si ha evidente necrosi tanto dello stroma quanto del parenchima. Su alcuni campi è caratteristico l'ispessimento delle fibrille costituenti la rete alveolare, che sembra rappresentare l'elemento predominante della neoformazione.

Nei preparati di glandole linfatiche, intestino cieco e milza trattati col metodo di Weigert per le fibre elastiche, non abbiamo trovato modificazioni importanti di esse nel tessuto patologico. Con tale specifica colorazione abbiamo potuto confermare il fatto che alcune vene della parete del cieco sono realmente invase o trombizzate dagli elementi della neoformazione.

CONSIDERAZIONI.

Per giungere ad una precisa conclusione diagnostica, cominciamo a considerare il reperto anatomo-patologico: esso si riassume in una vasta neoformazione a carico delle glandole meseraiche con modica tumefazione di altri gruppi glandolari, interni ed esterni, un cospicuo ispessimento della parete del cieco, aderente alla neoformazione stessa, con la presenza di nodulini nel tratto prepilorico della mucosa gastrica, nel duodemo, lungo la mucosa del colon e raramente alla superficie del grande omento, versamenti in atto e relitti di alterazioni a carico delle sierose.

Dobbiamo aggiungere la presenza di noduli neoformati nello spessore della milza, non aumentata di volume in modo apprezzabile. La neoformazione delle glandole meseraiche, di aspetto racemoso, si estendeva dall'alto in basso e da sinistra verso destra, cioè secondo la più comune direzione che assumono le neoformazioni mesenteriche, salvo le eccezioni derivanti da più o meno vaste aderenze che deformino o spostino notevolmente il loro impianto. Era stato possibile, *intra vitam*, rilevare clinicamente la presenza di una tumefazione bernoccoluta nel quadrante superiore sinistro, ed un'altra ai confini

fra il quadrante superiore e l'inferiore di destra. La parte intermedia ed inferiore della vasta tumefazione erano sfuggite alla palpazione, probabilmente a causa della presenza di una certa quantità di liquido nel cavo peritoneale e dell'interporsi di anse intestinali meteoriche fra una parte della tumefazione e la parete addominale. La neoformazione era costituita da nodi di volume variabile, ed alla sezione le singole tumefazioni, di forma per lo più regolare, apparivano circondate ognuna, almeno per quanto risultava dalle superfici di sezione in esame, da una capsula fibrosa propria. Si doveva dunque indurre con molta verosimiglianza che le singole glandole avevano partecipato al processo conservando la loro individualità. Questo carattere ci sembra importante quale elemento negativo, nel senso di non fornire appoggio alla ipotesi di un neoplasma vero e proprio primitivo delle linfoglandole, come ad esempio il sarcoma e, fino a un certo punto, il linfosarcoma. Ma la rigogliosa infiltrazione a carico delle pareti del cieco, così fortemente ispessite e aderenti alla tumefazione meseraica, poteva far sorgere il sospetto di un neoplasma primitivo del cieco con voluminose metastasi glandolari; così che il quesito inerente alla natura dell'alterazione non poteva risolversi con il solo esame macroscopico. Le tumefazioni glandolari dimostravano al taglio, non tutte, dei focolai per lo più eccentrici di aspetto caseoso: questo è un dato morfologico frequentissimo nelle lesioni tubercolari, ma non patognomonico di esse, potendosi riscontrare in lesioni di altra natura, come nei granulomi di origine sifilitica, nella linfogranulomatosi e perfino nei neoplasmi veri e propri, sebbene eccezionalmente. Il sospetto della natura tubercolare delle lesioni ci era balenato alla mente, in via ipotetica, durante il decorso clinico, per varie considerazioni: 1) la curva febbrile continuo-remittente dapprima, intermittente poi e degradante fino all'apiressia nell'ultima fase dell'affezione morbosa, con il comparire degli accessi diarroici e l'aggravarsi del marasma; 2) la partecipazione delle sierose pleuriche e peritoneale al processo morboso; 3) la poliadenopatia esterna diffusa e non molto pronunciata; 4) la probabilità di trovarci di fronte ad una forma tubercolare a sede entero-peritoneale, per le profuse diarree e la palpabilità di tumefazioni endo-addominali, che potevano ricordare la tabe meseraica. L'inoculazione del liquido estratto dal cavo peritoneale nella cavia diè luogo alla morte precoce dell'animale, così da non poterci fornire un elemento di appoggio alla conferma od alla esclusione di una forma tubercolare; nè d'altra parte potevamo dare valore decisivo alla negatività della prova di v. Pirquet, in quanto che il rapido decadimento organico del paziente poteva apparirci quale condizione sufficiente per ammettere uno stato anergico. Però bisogna riconoscere che il reperto anatomico non confortava troppo l'ipotesi della natura tubercolare, soprattutto per l'assenza di lesioni della stessa natura a carico di altri organi, compreso l'intestino, e specialmente degli organi respiratori. Con ciò non vogliamo entrare in merito alla questione dottrinaria della possibile origine tubercolare di neoformazioni, come il granuloma, il cui quadro istologico si differenzia dalle comuni alterazioni imputabili con certezza alla tubercolosi.

Per quanto concerne l'esame istopatologico, i dati fondamentali, rilevabili specialmente nelle ghiandole del mesenterio, si riassumono nella sostituzione al normale parenchima glandolare di un tessuto patologico costituito dalla neoformazione di elementi che si discostano notevolmente per forma e grandezza dagli elementi linfoidi, per la maggior parte, e da una sostanza fondamentale che non ricorda che minimamente il reticolo linfatico. Queste sommarie considerazioni bastano da sole a farci escludere le iperplasie linfatiche semplici, come anche le così dette leucosarcomatosi ed i linfomi propriamente detti. Nella leucosarcomatosi si ha un'iperplasia atipica dell'apparato linfatico con reperto ematico a tipo leucemico; gli elementi che la costituiscono, per quanto atipici, si possono ricondurre alle fasi premature della serie linfatica ed offrono nel loro insieme un colpo d'occhio ben diverso dal caso nostro, per una maggiore omogeneità degli elementi cellulari. Nel caso nostro mancava inoltre il reperto leucemico a tipo linfoide, e si aveva invece una leucocitosi polinucleare con diminuizione relativa dei linfociti. Quanto poi ai linfomi, essi sono costituiti da linfociti e dal reticolo caratteristico del tessuto linfatico, condizioni che non troviamo certo rappresentate nel reperto istologico della nostra forma. Qui domina il polimorfismo degli elementi cellulari, a nucleo rotondo ovalare, a bastoncello, fusato, lobato, ecc., e l'abbondanza di cellule grosse, uni- e plurinucleate, spesso gigantesche, così da ricordare, alcune, la forma e la grandezza dei megacariociti; e si impone anche l'aspetto variabile dello stroma, spesso disposto ad alveoli e costituito da fibre connettivali ora tenui e delicate, ora spesse e di aspetto jalino. Degna di nota è anche la presenza delle zone di necrosi, talora del tipo caseoso, di varia estensione ed intensità. Gli elementi linfoidi non sono del tutto scomparsi, ma qua e là frammisti agli elementi sopra descritti.

Più degne di considerazione, tenuto conto della localizzazione, diffusione, carattere infiltrativo e dissociante della neoformazione nelle pareti del cieco, sono le ipotesi che si riferiscono ai blastomi più comuni delle ghiandole linfatiche, cioè i sarcomi e linfosarcomi. Per quanto concerne i sarcomi a cellule rotonde, manca il reticolo linfatico, e gli elementi cellulari, per quanto atipici, presentano certamente una maggiore omogeneità, oltre che il tumore si diffonde facilmente attraverso la capsula, che ne viene distrutta, e dimostra un carattere nettamente invadente nei tessuti di organi vicini. Nel caso in discussione le singole tumefazioni rimanevano distinte le une dalle altre e delimitate da una capsula ben riconoscibile; presentavano inoltre una consistenza più dura di quanto non sogliono presentare i sarcomi, nei quali la mancanza o scarsezza del reticolo spiega la mollezza del tumore e la facile tendenza all'ulcerazione ed allo sfacelo.

Stando alla descrizione di Sternberg, da cui stralcio le notizie seguenti, la linfosarcomatosi di Kundrat progredisce di regione in regione, senza però generalizzarsi; anch'essa invade e sorpassa la barriera capsulare e passa nei tessuti vicini, come i sarcomi e gli epiteliomi; la diffusione avviene per via linfatica, raramente e scarsamente per via sanguigna. Il linfosarcoma delle

glandole linfatiche mesenteriche e retroperitoneali si diffonde specialmente all'omento, al mesenterio, all'intestino, non che in gruppi glandolari lontani e nei follicoli di vari organi. Nella partecipazione secondaria dell'intestino si trovano noduli o tumefazioni, che dimostrano una tendenza a diffondersi circolarmente nella sottomucosa; il tumore può ulcerare o rammollirsi. Il linfosarcoma può diffondersi, come nel tenue, così nel crasso e specialmente nel cieco, come anche nel retto. La milza non partecipa al processo o dimostra soltanto circoscritte alterazioni, come piccoli nodi biancastri.

Secondo Kundrat e Paltauf il reperto istologico è caratterizzato da un tessuto fondamentale reticolare con cellule linfoidi. Tanto il reticolo quanto gli elementi possono subire variazioni (reticolo irregolare, più sottile o più fibroso), come anche l'abbondanza e la grandezza delle cellule possono differire notevolmente dal tipo normale. La struttura glandolare è del tutto scomparsa, non essendo più distinguibili i follicoli ed i cordoni midollari. La capsula come anche i tessuti circostanti sono pervasi dagli accumuli cellulari e profondamente infiltrati, in modo che all'esame macroscopico le glandole non appaiono ben distinte le une dalle altre e dai tessuti circostanti. Spesso i tumori hanno struttura areolare. Le cellule sono rotonde, mononucleate, più grosse dei linfociti e con nucleo a tinta più pallida, a struttura bene evidente, con protoplasma scarso e privo di granulazioni, spesso affatto invisibile. Tali cellule ricordano i grossi leucociti mononucleari del sangue. Paltauf ha dimostrato che in rari casi le cellule del tumore non si distinguono dagli ordinari linfociti. Parecchi autori ammettono che le cellule neoplastiche possano essere anche plurinucleate e possano essere presenti anche cellule giganti; ma Paltauf dubita se tali tumori sieno da annoverarsi fra i linfosarcomi. Straordinariamente rare nella linfosarcomatosi sono le metamorfosi regressive, come la degenerazione grassa o la necrosi, e soltanto in zone limitate. Secondo Fabian la mancanza di caseificazione ha importanza per la diagnosi differenziale. Quanto al reperto ematico, Sadler in 4 casi trovò leucocitosi; Grawitz ed altri autori una leucocitosi polinucleare neutrofila; Türck e Pinkus una diminuzione estrema dei linfociti. In qualche caso fu riscontrata una linfocitosi; ma Sternberg dubita che tali casi appartengano alla leucosarcomatosi.

Secondo Naegeli tanto la linfosarcomatosi quanto il linfosarcoma localizzato in un organo debbono essere considerati come linfocitomi, a differenza dei granulomi (maligno, tubercolare, sifilitico). Secondo Jores nel linfosarcoma lo stroma può conservare ancora in parte la struttura reticolare del tessuto linfatico. Merita di essere ricordato un caso di linfosarcoma, descritto da Petrow (1914), nel quale, fra gli elementi rotondi coi caratteri sopra ricordati, si vedevano anche grossi elementi cellulari uni- o plurinucleati a funzione fagocitaria ritenuti dall'autore di origine endoteliale. Nella linfosarcomatosi la febbre per lo più manca, ma può anche essere presente.

Tornando al nostro caso, in base al reperto istologico, possiamo escludere la forma sopra descritta: infatti gli elementi cellulari offrono un notevole

polimorfismo e vi ha abbondanza di cellule giganti, che mancano generalmente nel linfosarcoma; inoltre sono frequenti le necrosi, in parte caseose, che nella linfosarcomatosi non sogliono constatarsi, e la capsula è conservata. Non crediamo opportuno prendere in considerazione il sarcoma giganto-cellulare e nemmeno il fuso-cellulare, perchè la loro struttura è notevolmente più omogenea, oltre che non sogliono svilupparsi nelle glandole linfatiche.

Non ci rimane che a soffermarci sopra un'altra alterazione facile a svolgersi primitivamente o secondariamente nel tessuto linfatico, cioè la linfogranulomatosi, o meglio i granulomi in genere (maligno, tubercolare, sifilitico). A favore del granuloma sifilitico non abbiamo elementi di appoggio tanto dal lato clinico quanto dall'anatomico (Wassermann negativa, assenza di alterazioni anatomiche caratteristiche, quali le gomme macroscopiche o miliariformi, note di endoarterite ecc.).

Lo stesso dicasi per il granuloma tubercolare (cutireazione negativa, assenza di manifeste lesioni tubercolari negli organi, assenza di bacilli di Koch nel materiale raschiato dai noduli splenici ed infine, ciò che è più importante e decisivo, la mancanza di follicoli tubercolari e di cellule tipo Langhans nelle stesse glandole linfatiche). Ripeto che con ciò non intendo intaccare l'ipotesi dell'origine tubercolare del granuloma maligno, questione d'importanza puramente dottrinaria.

La natura tubercolare del linfogranuloma fu strenuamente propugnata da Sternberg, dall'autore cioè che ha avuto il grande merito di portare una nuova luce sulla struttura istologica specifica di tale forma morbosa (cellule di Sternberg, ecc.). Se si scorre la sua importante monografia sopra la « tubercolosi glandolare a forma pseudoleucemica », si ritrovano nella sua elaborata descrizione molti degli elementi anatomici ed istologici, che in seguito sono stati confermati dai successivi ricercatori, che si sono occupati dell'istologia della linfosarcomatosi, con in più la presenza di elementi di evidente natura tubercolare (tipici tubercoli miliari con cellule giganti e caseificazione). Egli respinge l'ipotesi neoplastica, ed ammette un processo infiammatorio dovuto al *virus* tubercolare, capace di dar luogo ad un tessuto di granulazione, per spiegare la genesi del linfogranuloma. Fra gli elementi istologici più caratteristici egli descrive: cellule fusate, linfociti isolati e leucociti comuni, come anche grosse cellule ricche di protoplasma, con nucleo grosso, oscuro, rotondo, ovale o lobato, con talvolta fino a 5-6 nuclei in un tessuto, ora scarso di elementi cellulari e fibroso, ora ricco di cellule, che si sostituisce alla normale struttura glandolare. Tali cellule formano spesso nidi o focolai, e si trovano anche focolai caseosi in rapporto con vasi trombizzati. Lo stroma è aumentato o presenta ispessimento fibroso o jalinizzazione con scarsi residui di linfociti; si vedono anche grossi nidi di elementi endoteliali. Altri autori hanno condiviso con Sternberg l'origine tubercolare del granuloma; Benda ha ammesso una tossina attenuata o modificata. Alcuni autori (Newton-Pitt, Dickinson, Aschoff e Warnecke) hanno proposto l'espressione di « paratubercolosi ». Fraenkel e Much hanno descritto granuli e bastoncini granulari colorabili non

con lo Ziehl, ma con il Gram modificato. Sticker e Löwenstein hanno dimostrato la natura tubercolare del linfogranuloma negli animali da esperimento (bacilli del tipo bovino). Blumberg condivide l'opinione di Fraenkel-Much. Contrariamente all'opinione di tali autori, altri osservatori, specialmente inglesi ed americani (Clarke, Butlin-Andrewes, Longcope, Reed, Simmons, Muir, Ruffin, Bramwell), ed anche in Germania Fischer e Dietrich, vedono nella tubercolosi una concomitanza od una infezione secondaria. La questione dunque è tutt'altro che risolta. Lo stesso Sternberg nel 1919 ha riconosciuto di essere stato troppo reciso nell'ammettere la natura tubercolare del linfogranuloma.

Non sono mancati nemmeno i sostenitori dell'origine sifilitica del granuloma: infatti Seitz e Bodenstein videro nella sifilide una causa della pseudoleucemia. Löwenbach ha descritto il reperto istologico di Sternberg in un caso di linfoma gommoso isolato della regione ascellare, però con assenza di necrosi. Ma il linfoma gommoso è molto raramente designato (Guttmann, Reckzeh, ecc.).

Sorvolo sulle altre teorie, ad esempio, su quella secondo la quale il processo sarebbe dovuto a vari agenti (Barrenscheen, ecc.), o a particolari germi specifici, perchè tali studi non hanno purtroppo approdato a conclusioni sicure. Bisogna, per ora, mantenere un prudente riserbo sulla questione eziologica del granuloma maligno.

Le osservazioni ulteriori hanno aggiunto ben poco alla classica descrizione di Sternberg dal punto di vista istologico, ma sono valse a consolidare questo interessante capitolo della patologia del tessuto linfatico ed a corredarlo d'importanti elementi clinici, così che oggi il granuloma maligno, una volta vagamente designato con la generica denominazione di pseudoleucemia, ha acquistato una piena indipendenza nosografica.

Il quadro istologico, dunque, del linfogranuloma maligno trova perfetta corrispondenza nel reperto della forma da noi descritta, dove abbiamo riscontrato uno spiccato polimorfismo cellulare, costituito da elementi a nucleo rotondo, fusato, ovalare, lobato, di aspetto vescicoloso, grandi e spesso giganteschi, uni- o plurinucleati, cellule epitelioidi o endotelioidi, con scarse cellule linfoidi, perdita completa della struttura glandolare, stroma irregolare ora a fibre tenui, ora più spesse e circoscriventi maglie alveoliformi, frequenti zone necrotiche in parte caseose, in parte jaline. Se facciamo un confronto fra il reperto istologico risultato dalla biopsia (glandola epitrocleare) e quello descritto a carico delle glandole meseraiche, notiamo nella prima una più o meno intensa vascolarizzazione degli elementi cellulari, una più sensibile sopravvivenza del reticolo linfatico, e l'assenza di spiccate metamorfosi regressive, salvo una parziale jalinosi del connettivo. Ciò depone, a parer nostro, per una maggiore giovinezza del processo nei gruppi glandolari esterni rispetto alle glandole mesenteriche; si tratta cioè di alterazioni ancora più vicine allo stadio iniziale della linfogranulomatosi, caratterizzato, secondo la maggioranza degli autori, da alterazioni a tipo iperplastico.

Quanto alle cellule eosinofile, ne abbiamo riscontrate scarsamente alla biopsia, l'abbiamo trovate assenti nei pezzi esaminati *post mortem*. Fabian afferma che tali elementi sono presenti in un quarto dei casi; quindi la loro assenza, come anche delle mast- e plasmacellule, non è elemento importante per la esclusione della forma morbosa. Gli eosinofili, quando sono presenti, sono spesso abbondanti attorno alle zone necrotiche o lungo i vasi sanguigni o i tralci connettivali (Lehndorff). Secondo la teoria di Bierich, la presenza degli eosinofili come delle plasmacellule, sarebbe dovuta ad attrazione esercitata su di essi dai prodotti tossici provenienti dalla degenerazione dei tessuti: quindi si ammette che i suddetti elementi sieno secondari ed accessori e non parte integrante del granuloma. Nelle forme tardive manca del tutto l'eosinofilia (Stahr).

Altro dato che conforta la diagnosi di granuloma maligno è quello che si riferisce all'esame ematologico: cioè una lieve ipoglobulia con più marcata ipocromoemia, ed una notevole leucocitosi con scarsi linfociti e presenza di forme immature della serie mielogena (mielociti e metamielociti); carattere quest'ultimo che depone per uno stato irritativo del midollo osseo in rapporto alla leucopoiesi. Nella linfogranulomatosi infatti il reperto leucocitario più frequente è dato da una leucocitosi polimorfonucleare neutrofila di medio grado, con diminuzione dei linfociti. I leucociti possono essere anche in numero normale. Ehrlich e Pinkus ammettono un aumento relativo dei linfociti; ma secondo Grawitz una tale linfocitosi relativa è poco frequente. In un certo numero di casi, e specialmente negli stadi avanzati vi può esser leucopenia. Il reperto dei mielociti, riscontrati nella nostra osservazione, compare eccezionalmente, secondo Fabian.

Nel nostro caso può a prima vista lasciare esitanti sull'accettazione del concetto diagnostico la mancanza di una netta tumefazione splenica (Porphyrmilz), che sappiamo caratteristica del granuloma maligno. Infatti, nella maggior parte dei casi, la milza aumenta di volume: i noduli si sviluppano nei follicoli di Malpighi; essi sono mal delimitati, senza capsula e crescono irregolarmente nel tessuto circostante. Però nel caso descritto da Eberstadt (granuloma dell'intestino tenue e delle glandole meseraiche) non si parla di alterazioni spleniche. Anche Stahr afferma che la milza non è sempre alterata. Lo stesso rilievo fanno Chaoul e Lange. Del rimanente, nelle sezioni di milza abbiamo trovato noduli aventi la stessa struttura della neoformazione glandolare, con zone di necrosi, ed in vicinanza dei noduli stessi abbiamo potuto sorprendere in qualche follicolo l'incipiente neoformazione degli elementi intorno all'arteriola follicolare; interessante nel nostro reperto è anche la jalinosi e l'ispessimento delle pareti arteriose, non che l'aspetto, in alcuni tratti, della milza emolitica, cioè con seni e cordoni ripieni di globuli rossi e contenenti abbondanti cellule pigmentifere; il che dimostra i probabili effetti di un processo anemizzante con meccanismo emolitico.

La presenza di versamenti nelle varie sierose, nella nostra osservazione, non trova riscontro nella letteratura; si parla soltanto in qualche caso della

presenza di ascite, come conseguenza di compressione portale. Il peritoneo può essere anche sede del granuloma (Colly, Fraenkel e Much, Greenfield, Nesser e Teacher, Murchison). Però nel caso nostro non possiamo credere che il versamento endoperitoneale sia da mettersi in rapporto con una vera localizzazione del processo nel peritoneo, non potendo questa esser rappresentata dai rari nodulini descritti sulla superficie del grande omento; riteniamo piuttosto che fosse, almeno in parte, conseguenza dell'ostacolo alla circolazione linfatica, determinato dalla diffusa neoformazione a carico delle glandole meseraiche, oltre che a probabile irritazione della sierosa di origine tossica. Dei versamenti pleurici non possiamo dare una spiegazione meccanica, ma dobbiamo ritenerli, data la tendenza alla formazione di aderenze, quali effetto di un processo infiammatorio, forse della stessa natura di quello che dà luogo al granuloma.

In questa malattia non è rara la tendenza alla diarrea (Berthenson, Delafield, Eichhorst, ecc.). Bloch ne ritiene causa la degenerazione amiloide dell'intestino; nel caso nostro la riteniamo effetto di un duplice meccanismo: tossico o discrasico, e meccanico (ostacolata circolazione linfatica). Il versamento intrapericardico può ritenersi anch'esso di origine discrasica.

Alcune volte si hanno insopportabili dolori addominali (Schur, Hitschmann e Stross, Grosz, Fabian); il nostro paziente, all'esame anamnestico, raccontava di aver sofferto per qualche settimana, prima del suo ingresso nell'ospedale, dolori addominali, però non intensi.

Per quanto riguarda il comportamento della febbre, è opportuno ricordare che nel linfogranuloma essa può assumere il tipo continuo o intermittente o remittente. Il più importante è il tipo intermittente. La febbre si manifesta per lo più periodicamente (« Rückfallfieber » — « relapsing fever »). Bisogna però osservare che simili curve febbrili si possono avere anche nei neoplasmi degli organi interni. Non è rara la febbre continua (Brauneck, Caton, Clarke, Eichhorst, ecc.). Nel nostro caso non si è constatato il tipo periodico.

La durata della malattia nel paziente da noi studiato ci è risultata, stando alle risultanze anamnestiche, intorno ai 5 mesi, il che costituisce un comportamento non ordinario. Infatti la durata media della linfogranulomatosi è di 2-3 anni, e in alcuni casi può eccezionalmente prolungarsi per molti anni. Ma lo sviluppo della malattia può essere molto rapido e completarsi in pochi mesi (Gibbons, Weber e Andrewes, Ferrari e Cominotti, Clarke, Hirschfeld e Isaac, Warrington, Wilkinson).

Anche Peiser (1913) ha descritto una forma a decorso acuto; un altro caso a decorso piuttosto rapido, non ostante la struttura prevalentemente fibrosa, è stato descritto da Willy Weis e Fraenkel.

Il concetto predominante nella letteratura che riguarda l'argomento è quello di considerare il granuloma maligno come una malattia sistemica, tendente cioè a colpire oltre l'apparato linfatico quasi tutti gli organi, essendo il suo sviluppo legato agli elementi mesenchimali. Ma vi sono anche forme

di pseudoleucemia regionale o locale, nelle quali cioè l'autopsia ha dimostrato soltanto la presenza di un tumore isolato. In genere tali forme sono ben rare: ma non tanto raro sembra il linfogranuloma locale del mediastino (Schottelins, v. Schrotter, Weber e Ledingham, Witthauer). L'osservazione di Hofbauer si riferisce ad un linfogranuloma isolato della milza. Secondo Benda, il così detto « Schneeberger Lungentumor » (speciale malattia professionale che si sviluppa nei lavoratori delle miniere di cobalto, nichelio e bismuto) appartiene ai granulomi; l'alterazione in tali casi rimane spesso localizzata, senza colpire glandole linfatiche, milza e fegato. F. Rosenthal ha anche descritto una forma di linfogranulomatosi spleno-meseraica (forma larvata di linfogranulomatosi).

La forma da noi descritta non può definirsi regionale *sensu strictiori*, perchè se interessava principalmente le glandole linfatiche del mesenterio ed alcuni tratti dell'intestino, colpiva sia pure limitatamente la milza ed i gruppi glandolari esterni; ma non può ritenersi nemmeno quale una forma diffusa e tanto meno ordinaria, data l'assenza di spleno- ed epatomegalia. La riteniamo quindi un tipo di linfogranuloma a prevalente localizzazione meseraica.

Il punto veramente saliente nel quadro istologico della nostra osservazione e che ci ha principalmente indotto alla sua pubblicazione, è quello che si riferisce al tipo spiccatamente infiltrativo e dissociante del granuloma a carico delle pareti del cieco, non che la presenza di vene parzialmente o totalmente invase dagli elementi della neoformazione: due caratteri cioè che ricordano l'andamento dei blastomi veri e propri piuttosto che l'evoluzione dei granulomi, i cui elementi si moltiplicano nello stroma follicolare o connettivale od anche a spese delle cellule avventiziali, dando luogo in genere alla produzione di formazioni extravascolari.

Però non bisogna credere che la nostra osservazione non abbia riscontro nella letteratura. Anzi, a questo proposito, sono degni di menzione i casi analoghi o quelli che hanno dimostrato un comportamento neoplastiforme.

La tendenza all'invasione dei tessuti è stata notata specialmente nella linfogranulomatosi del mediastino (accrescimento sarcomasimile).

Già il Reed (1902) mise in rilievo nei suoi casi l'invasione della capsula Gibbons, Colly. Nel 1908 Dietrich ha osservato due casi simili (« granulomartiges Sarkom der Lymphdrüsen »). Lo stesso dicasi di un tumore mediastinico, da parte del tessuto granulomatoso e la sua penetrazione nelle vene. Nel 1904 Benda, sulla base di osservazioni simili, propose il nome di « granuloma maligno », Yamasaki (1904) ha studiato nell'Istituto di Chiari due casi, nei quali ha segnalato il passaggio in sarcoma. Simili comunicazioni hanno fatto con reperto istologico analogo, descritto da Weber e Ledingham (1909). Fabian asserisce che in due casi si dimostrarono manifeste strie e cordoni endoteliali simili al sarcoma alveolare (Sauberg) ed al carcinoma (sua osservazione personale).

Degna di nota è la forma osservata da Chiari nel 1911. Si trattava di un tumore del mediastino con reperto istologico simile a quello noto del linfo-

granuloma, invadente gli organi e i tessuti vicini. L'autore richiama l'attenzione sulla invasione delle piccole diramazioni venose da parte del tessuto di granulazione e sulla presenza di accumuli di linfociti nel lume di esse. Nelle arterie, egli aggiunge, si può osservare un processo endoarteritico, che può condurre alla completa obliterazione. Ha trovato anche focolai di caseificazione, ma intorno ad essi rari eosinofili. Nella milza descrive, oltre le alterazioni granulomatose, abbondanti follicoli con jalinosi dell'intima nelle arterie follicolari. Nel fegato nessuna alterazione eccetto una modica stasi. Rare anche le plasmacellule. L'invasione delle vene da parte degli accumuli di cellule rotonde ricorda i neoplasmi maligni. Egli osserva che il rapporto di questi casi da una parte con i processi infiammatorî cronici, dall'altra con i neoplastici, rende interessante la pubblicazione di casi simili, ed ammette che forse nel quadro istologico di tali forme abbia importanza l'assenza di eosinofili.

La penetrazione negli organi vicini è stata rilevata anche da Meyer ed altri. Russell (1914) descrive un caso, nel quale dalle glandule inguinali di entrambi i lati si aveva diretta penetrazione nell'avventizia dei vasi fino alla biforcazione aortica non che l'invasione del tessuto da un pacchetto di glandole cervicali nella vicina muscolatura. Anche nel caso di Hauck alcune glandole erano concresciute intorno all'aorta addominale, e lungo l'avventizia si trovarono noduli caratteristici; nei piccoli vasi e nei capillari l'infiltrazione perivascolare era ancora più pronunciata, ed era specialmente visibile nello stomaco e nell'intestino (penetrazione attraverso i singoli strati muscolari). In alcuni punti egli ha potuto osservare la penetrazione degli elementi nel lume dei vasi. Più recentemente anche W. Koch ha pubblicato un'osservazione di linfogranulomatosi a tipo sarcomatoso (fra le alterazioni dei vari organi venne rilevato un grosso pacchetto glandolare retroperitoneale). Schmorl (1922) in due casi di linfogranuloma degli organi toracici ha notato la penetrazione nella cava superiore con obliterazione del suo lume. Meyeringh (1923) ha comunicato un altro caso di linfogranulomatosi con irruzione attraverso la cute da parte di un pacchetto glandolare della regione ascellare.

La sopra citata osservazione di Chiari mostra molti punti di contatto (invasione delle vene, rarità degli eosinofili, jalinosi delle arterie follicolari della milza, tendenza infiltrativa verso gli organi vicini, focolai di caseificazione, assenza di noduli nel fegato) con la forma da noi descritta, che dobbiamo ritenere rara e definire come un granuloma a tipo blastomatoso. Il carattere infiltrativo è dimostrato soprattutto dalla spiccata dissociazione delle fibre muscolari nelle pareti del cieco, dall'accumulo degli elementi neoformati spesso lungo l'avventizia dei vasi e, quel che più monta, dalla loro penetrazione nel lume delle vene; fino ad un certo punto, contribuiscono all'aspetto blastomatoso i non rari accumuli o nidi di elementi di apparenza epitelioide, che abbiamo riscontrati all'esame istologico.

Non si può affermare che i pareri dei numerosi autori che si sono interes

sati dell'argomento concernente la natura del granuloma maligno sieno concordi. Ad esempio Yamasaki ammette che la malattia possa evolversi verso il sarcoma. L'esistenza di casi in cui è dimostrabile l'invasione e perforazione della capsula serve d'argomento a quegli autori che negano il carattere infiammatorio del processo, e che l'ascrivono alle linfosarcomatosi od al sarcoma. Anche Moorhead conclude in un suo caso per l'identità fra la linfogranulomatosi e la linfosarcomatosi. Gibbons ritiene la malattia come un tumore maligno, e propriamente un linfosarcoma. Mac Callum non vede confini netti fra le due forme; Colly vede nel linfogranuloma una varietà del sarcoma. Anche Dietrich sostiene lo stesso punto di vista: egli parla di sarcoma linfoglandolare a forma granulomatosa (« granulomartige Form der lymphdrüsensarkome »); ma Pappenheim sostiene che sarebbe da preferirsi l'espressione « lymphosarkomartige Form der Lymphogranulomatosis ».

Anche Tsanoda ritiene che la malattia di Sternberg non sia altro che un linfoma maligno aleucemico. Banti osserva che in alcuni casi l'invasione delle pareti vasali, la penetrazione entro i vasi del tessuto morboso, la presenza di metastasi ecc. lasciano adito al dubbio sulla possibile natura neoplastica. J. Oliver ritiene che il granuloma di Hodgkin debba essere annoverato tra i linfosarcomi e gli endoteliomi delle ghiandole linfatiche, anzi che sia da considerarsi quale una forma intermediaria fra i linfosarcomi e gli endoteliomi per i seguenti criteri di malignità: invasione della capsula e delle vene e la possibilità di metastasi per via sanguigna. Secondo Lubarsch la linfogranulomatosi come tutte le linfomatosi prende un posto di mezzo fra le malattie infettive croniche e i veri tumori. Anche secondo Symmers il morbo di Hodgkin ha una caratteristica propria e non è nè della natura di un granuloma infettivo nè di una linfosarcomatosi sistematizzata. Moreschi osserva che il processo di granulazione non tende a limitarsi alla zona primitivamente colpita, ma assume uno squisito carattere infiltrativo, e l'infiltrazione avviene liberamente e per continuità per mezzo degli elementi specifici del tessuto granulomatoso: da questo punto di vista il linfogranuloma maligno ha dei punti di contatto con i processi sarcomatosi.

Noi concludiamo non essere ancora stata detta l'ultima parola sulla intima natura della linfogranulomatosi e che non sia possibile, almeno per ora, interporre una netta barriera fra questo processo ed i blastomi propriamente detti. È perciò importante segnalare quelle osservazioni, come la nostra, che si distaccano più sensibilmente dai quadri ordinarî, perchè dal loro complesso potrà derivare nuova luce sulla essenza della malattia o sulla reale esistenza di forme di transizione fra i granulomi ed i veri e propri blastomi.

Tornando al nostro caso, ci sembra superfluo discutere troppo sul modo di evolversi della forma morbosa, vale a dire se il processo si sia iniziato nell'intestino ovvero nel gruppo delle glandole meseraiche, o se le varie alterazioni si sieno svolte contemporaneamente. Possiamo affermare con relativa approssimazione, a giudicare dall'esame istologico, che il processo a carico delle glandole meseraiche abbia preceduto le alterazioni delle glandole esterne,

dove abbiamo potuto stabilire una maggiore giovinezza delle lesioni, per la parziale sopravvivenza della struttura glandolare (vedi biopsia della glandola epitrocleare). Non altrettanto facile è stabilire la precedenza o no della linfoadenopatia meseraica rispetto alle alterazioni del tubo digerente e specialmente del cieco, dove il processo ha assunto la massima espressione. Nelle osservazioni cliniche citate nella prima parte del mio lavoro, concernenti i casi di linfogranulomatosi dell'intestino, i rapporti fra questo processo e le alterazioni glandolari sono variabilissimi: cioè in alcuni casi le lesioni intestinali sono minime, in altri predominano su quelle che interessano le glandole prossimiori, distali e gli altri organi. Nel nostro caso, a giudicare dai nodulini prepilorici, duodenali e sparsi lungo il colon, poco voluminosi e non ulcerati, si dovrebbe arguire con maggiore verosimiglianza che dette alterazioni sieno più recenti; ma se si considera l'intensa infiltrazione delle pareti del cieco, fortemente ispessite e aderenti alla massa glandolare, non che la presenza, all'esame istologico, di vene parzialmente o totalmente invase dagli elementi neoformati, si sarebbe proclivi ad ammettere che la neoformazione si sia primitivamente sviluppata nel cieco, ed abbia successivamente invaso i gruppi glandolari prima interni (massimamente i mesenterici, meno intensamente le glandole retroperitoneali, quelle dell'ilo del fegato, le mediastiniche) e poi gli esterni, non che parzialmente la milza. Ciò non ostante, in vista dell'imponente tumefazione delle glandole mesenteriche, crediamo che la questione non sia decisamente risolta, e consideriamo l'insieme delle alterazioni entero-meseraiche, o più specialmente tiflo-meseraiche come l'elemento fondamentale, che caratterizza la nostra forma.

CONCLUSIONI.

La forma da noi descritta offre parecchi rilievi, sia dal punto di vista clinico sia da quello anatomo-istologico:

1) durata piuttosto breve della malattia (all'incirca 5 mesi dall'inizio dei primi disturbi subiettivamente avvertiti dal paziente;

2) decorso febbrile atipico, mancando la caratteristica ricorrenza febbrile della linfogranulomatosi;

3) la partecipazione delle sierose al processo morboso, così da render possibile il sospetto clinico di una comune polisierosite;

4) la leucocitosi piuttosto intensa con presenza di forme immature della serie granulocitica;

5) la localizzazione principalmente entero-meseraica e più specialmente tiflomeseraica, localizzazione rara nella letteratura, soprattutto nella varietà corrispondente al caso nostro, con alterazione meno pronunciata di altri gruppi glandolari interni e ancor meno delle glandole esterne;

6) la scarsa partecipazione della milza, non tumefatta in modo apprezzabile, a differenza di quanto suole nella maggioranza dei casi di granuloma maligno tipo Paltauf-Sternberg;

7) la presenza, all'esame istologico, accanto alle alterazioni caratteristiche del granuloma (con predominio delle grosse cellule polimorfe e giganti tipo Sternberg), di vasi venosi penetrati ed anche ostruiti dagli elementi neoformati, e note di spiccata infiltrazione degli stessi elementi nello spessore delle pareti del cieco, con perdita della struttura delle varie tuniche e dissociazione delle fibre muscolari: caratteri questi che trovano analogia nello sviluppo dei neoplasmi propriamente detti, e conferiscono alla nostra forma un comportamento neoplastiforme, così da giustificare la denominazione di « linfogranulomatosi a tipo blastomatoso ».

Compio il dovere di ringraziare sentitamente l'illustre prof. Dionisi, che mi ha confortato della sua alta autorità nella interpretazione e definizione della speciale forma in esame.

BIBLIOGRAFIA.

Banti G. Anatomia Patologica, 1907, vol. I, p. 439-444.

Benda. *Zur Histologie der pseudoleukämischen Geschwülste.* Verhandl. d. deutsch. pathol. Gesellschaft in Berlin 1904, p. 123.

Borst. Die Lehre von den Geschwülsten, 1902, p. 401.

Id. *Einteilung der Sarkome.* Zieglers Beiträge z. pathol. Anat., Bd. 39, 1906, p. 522.

Id. *Geschwülste des blutbildenden Gewebes.* Pathol. Anat. von Aschoff, Bd. 1, p. 700.

Chaoul und Lange. *Ueber Lymphogranulomatose und ihre Behandlung mit Röntgenstrahlen.* Münch. med. Woch., 1923, p. 725.

Chiari. *Hodgkinsche Krankheit unter dem Bilde eines Lymphosarkoms.* Centralbl. f. Allgem. Pathol. u. Pathol. Anatomie, 1911, H. 1.

Colly. *Hodgkins disease a type of Sarcoma.* New York Med. Journ., 1907, p. 578.

Id. *Further evidence in support of the theory that Hodgkins disease is a type of Sarcoma.* Surg., Gynaec. and Obstetrics, vol. 6, 1908, p. 649.

De Groot. *Lymphogranulomatosis intestini.* Frankf. Zeitschr. f. Path., Bd. 26, 1922, H. 3.

Dietrich. *Ueber granulomartiges Sarkom der Lymphdrüsen.* Deutsche med. Woch., 1908, N. 27.

Id. *Ueber postleukämische Lymphogranulomatose.* Folia haematol., Bd. 13, 1912.

Eberstadt F. *Ueber einen Fall von isoliertem malignem Granulom des Düundarms und der mesenterialen Lymphdrüsen.* Frankf. Zeitschr. f. Pathol., Bd. 15, 1914, H. 1.

Fabian E. *Zur Kenntnis des malignem Granuloms.* Arch. f. Klin. Chir., Bd. 91, 1909.

Id. *Die Lymphogranulomatosis (Paltauf-Sternberg).* Centralbl. f. Allgem. Pathol. und Pathol. Anatomie, Bd. 22, H. 4.

Ferrata A. *Linfogranulomatosi maligna. Anatomia e istologia patologica, istogenesi.* XXVI Congresso italiano di Medicina interna.

Gibbons. *The relation of Hodgkins disease to lymphosarcoma.* Amer. Journ. of the med. Sc., vol. 132, 1906, p. 692.

Hauck G. *Ein Beitrag zur Kenntnis der Lymphogranulomatose.* Centralbl. f. Allgem. Pathol. und Pathol. Anatomie, Bd. 29, N. 8-9.

Hecht. *Hodgkinsche Krankheit (Granuloma malignum).* Wissensch. Ges. deutsch. Aerzte in Böhmen (Ref. in Deutsche med. Woch., 1909, p. 2302).

Hippel. *Zur Kenntnis des malignem Granuloms des lymphatischen Apparates.* Münch. med. Woch., 1910, p. 384.

Hirschfeld und Isaac. *Ueber Hodgkinsche Krankheit mit acutem Verlauf.* Med. Klin., 1907, N. 32.

Hirschfeld. *Demonstration eines Falles von eigenartigem Lymphogranulom.* Bericht über die XV Tag. der Deutschen pathol. Gesell.

Id. *Ueber Pseudoleukämie und ähnliche Krankheitszustände.* Berl. Klin. Woch., 1908, p. 2227.

Jores L. *Le basi anatomiche delle più importanti malattie.* Trad. A. Nazari, 1922, p. 20-28.

Kaufmann. Lehrb. d. Spez. path. Anat., Lymphogranulomatose, 1909, p. 158-161.

KOCH W. *Ueber sarkomartige Lymphogranulomatose.* Centralbl. f. Allgem. Pathol. u. Pathol. Anatomie von Ziegler.
KUNDRAT. *Ueber Lymphosarkomatosis.* Wien. Klin. Woch., 1893, p. 211.
LUBARSCH O. *Die Lymphogranulomatose.* Pathol. Anatomie von Aschoff, 1913, Bd. 1, p. 574.
ID. *Ueber Lymphogranulomatose.* Berl. Klin. Woch., 1918, n. 30.
MAC CALLUM. *On the pathological anatomy of multiple lymphosarcoma and its status with relation to Hodgkins disease.* Transact. of the Assoc. of the Amer. Phys., vol. 22, 1907, p. 350.
MEYERINGH H. *Ueber einen Fall von Lymphogranulomatose mit Durchbruch durch die Haut unter besonderer Berücksichtigung der in der Literatur niedergelegten Fälle von Lymphogranulomatose mit infiltrativem Wachstum.* Münch. med. Woch., 1923.
MOORHEAD. *A case of lymphosarcoma with remarks of the relation of that progress to Hodgkins disease.* Med. Press., 1905, p. 511.
MORESCHI C. *Linfogranulomatosi maligna* XXVI Congresso italiano di Medicina interna.
NAZARI A. *Linfoma e tubercolosi.* Soc. Lancisiana degli Ospedali di Roma, marzo 1901.
OLIVER J. *The relation of Hodgkins disease to lymphosarcoma and endotelioma.* Journ. of med. researchs, Bd. 29, n. 2, 1913.
PALTAUF. *Lymphosarkom.* Erg. d. Allgem. Pathol. und Pathol. Anatomie des Menschen und der Tiere, Bd. 3, 1896, p. 652.
ID. *Lymphosarkom (Lymphosarkomatose; Pseudoleukämie, Myelom, Chlorom).* Idem, 1905.
PEISER H. *Zur Kasuistik der akuten Lymphogranulomatose.* Med. Klin., 1913, H. 42, p. 1719.
PETROW N. W. *Zur Frage der Morphologie des Lymphosarkoms.* Centralbl. f. Allgem. Path. und Pathol. Anatomie von Ziegler, 1914, p. 676.
ROSENTHAL F. *Ueber die larvierte Form der Hodgkinschen Krankheit (Lymphogranulomatosis splenomeseraica).* Berl. klin. Woch., 1913, n. 51.
SATTA. *Sulla linfogranulomatosi addominale.* Haematologica, 1921, vol. II, p. 407.
SCHLAGENHAUFER F. *Ueber Granulomatosis des Magendarmtrakts.* Centralbl. f. Allgem. Pathol. u. Pathol. Anatomie, 1913, p. 965.
SCHMIDT. *Hodgkinsche Krankheit (malignes Granulom unter dem Bilde des Lymphosarkoms des Mediastinums.* Corresp. Blatt f. Schweizer Aerzte, 1910, n. 28.
SCHMORL. *Tumorähnlicher Lymphogranulomatose der Brustorgane.* Münch. med. Woch., 1922, p. 215.
SCHRIDDE H. *Hodgkinsches Granulom.* Pathol. Anatomie von Aschoff, Bd. 2, p. 131.
SCHWENKENBECHER und FISCHER. *Malignes Granulom mit Riesenzellen.* Münch. med. Woch., 1911, p. 220.
STERNBERG. *Ueber eine eigenartige unter dem Bilde der Pseudoleukämie verlaufende Tuberkulose des Lymphatischen Apparates.* Zeitschr. f. Heilkuude, Bd. 19, 1898, p. 21.
ID. *Universelle Primärerkrankungen des lymphatischen Apparates.* Centralbl. f. d. Grenzgebiete d. Med. u. Chir., Bd. 2, 1899.
ID. *Pseudoleukämie.* Ergebn. der Allgem. Pathol. Anatomie des Menschen und der Triere, 1905.
STAHR H. *Ueber die Milz bei Lymphogranulomatose.* Münch. med. Woch., 1922, p. 96.
STOERK. *Zur Pathologie des gastro-intestinalen adenoiden Gewebes.* Wien. Klin. Woch., 1904, p. 91.
SYMMERS. *Archives of Int. Medic.*, in *Med. Record*, dic. 1917.
TERPLAN. *Ueber die intestinale Form der Lymphogranulomatose.* Virch. Arch. f. Pathol. Anatomie und Physiologie, 237 Bd., p. 241.
TSANODA. *Ueber einen Fall von aleukämischen malignem Lymphom mit besonderen Leberveränderungen.* Virch. Arch., Bd. 204, 1911.
VON WILLY WEIS und E. FRAENKEL. *Ueber vernarbende Lymphogranulomatose.* Münch. med. Woch., 1921, p. 295.
WEBER u. LEDINGHAM. Deutsch. Archiv f. Klin. Mediz., Bd. 96, 1909.
WILKINSON. *A case of acute Hodgkinsche Krankheit.* Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir., Bd. 14, 1905.
YAMASAKI. *Zur Kenntnis der Hodgkinschen Krankheit und ihres Ueberganges in Sarkom.* Zeitschr. f. Heilkunde, 1904, Bd. 25 Abteil. f. Pathol. Anatomie, H. 3.
ZIEGLER. *Die Hodgkinsche Krankheit.* Jena, G. Fischer, 1911.

III.

Reparto di Medicina interna dell'Ospedale « S. Vincenzo »
Colonia sul Reno (Germania).
Direttore: Prof. Huismans

Un caso di carcinoma primario della ghiandola del timo.

Dott. G. Cortese, assistente.

Una esatta diagnosi differenziale nel processo di restringimento dello spazio limitato nel campo della cavità del torace, incontra occasionalmente anche oggi sempre difficoltà, ad onta dei progressi nel riconoscimento delle malattie interne e della evoluzione della tecnica dei raggi Röntgen, e cioè non solo per la qualità del processo della malattia, si tratti di tumefazione ordinaria o di nuove formazioni infiammatorie, ma anche in vita non si può riconoscere con sicurezza il luogo della malattia sia che il suo punto di partenza abbia luogo da un dato organo della cavità del torace. Occasionalmente l'autopsia in questi casi ci porta una rapida ed inaspettata chiarificazione. Le difficoltà di un'esatta diagnosi differenziale e la dimostrazione di un tal caso a mezzo della autopsia saranno qui illustrate da un caso da me stesso osservato.

Si tratta di un paziente, uomo di 36 anni, la cui anamnesi famigliare è senza importanza. Per il passato non fu mai ammalato gravemente. Un anno prima del suo ingresso all'Ospedale notò edema alle mani e ai piedi, il quale pian piano si estese alle avambraccia e alle gambe. Da qualche tempo avverte dolori alla parte sinistra del petto e si lagna di difficoltà di respiro. Dice che nell'ultimo anno si è dimagrato fortemente. Al suo ingresso all'Ospedale si trovò che si trattava di un uomo di mezza statura e ben formato, ma in uno stato di cattiva nutrizione. La lingua era sporca, il colore della pelle pallido, le mani e le avambraccia erano tumefatte fino al gomito, così pure i piedi e le gambe fino alle ginocchia.

L'ottusità del cuore alla percussione va fino alla linea mammillare e piega a destra in una intensiva ottusità, la quale a destra si estende fino alla linea ascillare anteriore, in basso fino al confine tra i polmoni e il fegato ed in alto fino alla seconda costola. In alto si insedia fin nello sterno e soprasta di un dito trasverso il margine sternale.

I toni del cuore sono puri, un po' leggeri, regolari, nessun rumore, il polso è regolare, ben pieno, 80 pulsazioni al minuto.

Polmoni. Fuori dell'ottusità a destra in avanti nessuna anormità del suono, posteriormente da ambedue le parti respiro vescicolare rinforzato. Sputo di poca entità, giallo mucoso.

L'addome trattabile e non sensibile alla pressione, la milza ed il fegato non ingrossati.

Il sistema nervoso, normale.

Urina libera di albumina e di zucchero.

La temperatura ed i forti dolori agli arti diminuiscono con il continuo riposo nel letto e dopo parecchie applicazioni radioterapiche del petto. Solo i dolori nella parte sinistra del petto permangono.

Nel corso della continua cura diminuiscono facilmente anche l'edema alle avambraccia e alle gambe.

Nelle radiografie (figg. 1 e 2, v. pag. 422) appare a destra insinuantesi nell'ombra del cuore un grande ispessimento, il quale verso destra occupa due terzi di tutta la cavità toracica e in alto fino alla terza costola. Il confine verso il tessuto normale non è chiaro e in alcuni punti si propagano dei sottili filamenti fino nel tessuto dei polmoni. Nel susseguente corso della malattia aumentano i dolori al petto e anche nel resto lo stato subbiettivo del malato viene fortemente influenzato.

A sinistra, posteriormente in basso, appare sulla parete del torace una leggera ottusità, nella cui sfera il murmure del respiro viene smorzato. L'ottusità si aumenta continuamente e arriva fino alla scapola. Si fece una punzione della pleura per cui si vuotarono circa 500 c. c. di liquido chiaro emorragico. Peso specifico 1017. Dopo la punzione il paziente si sente alleggerito, e respira liberamente. Nel corso del mese seguente si ripeterono le punzioni della pleura, ma ad onta di ciò l'essudato si riproduce sempre e il paziente indebolisce a vista d'occhio. Ad onta della cura intensiva radioterapica, canfora, codeina, muore dopo sei mesi dell'accettazione all'Ospedale.

A mezzo dell'esame fisico e röntgenologico veniva accertata presso il nostro paziente l'esistenza di un processo restringente la cavità del torace. Sulla natura del male non si potevano fare che supposizioni.

In prima linea si pensava ad un tumore della parte anteriore del mediastino, si trattava in questo caso della questione delle nuove formazioni di rado infiammatorie in questa parte, di natura specifica e ordinaria. (Mediastinite callosa, Linfogranulomatosi, Tubercolosi) e innanzi tutto il così detto linfosarcoma in questo sito. Ma tanto per l'una che per l'altra di queste supposizioni non si potevano trovare punti di contatto fuori della localizzazione del processo. Contro la linfogranulomatosi e tubercolosi delle ghiandole mediastiniche parlava prima di tutto l'essere libero degli altri gruppi nodosi linfatici, come pure la mancanza di aumenti di temperatura di qualche importanza. Contro una semplice mediastinite callosa con propagazione sulla pleura, come essa occasionalmente viene osservata in seguito alla grippe o ad altre affezioni infiammatorie dei bronchi, parlava la propagazione e l'aumentare del processo della malattia, come pure l'anamnesi di nessuna importanza.

La supposizione di un linfosarcoma, che è la formazione più comune del mediastino, si dovette lasciar da parte, non trattandosi in base alla radiografia, come di solito con queste malattie, di un ben limitato tumore; e i rimanenti gruppi di ghiandole linfatiche, come pure la mancanza di una infezione del sangue non diedero alcun punto di appoggio per la presenza di una infezione del sistema dei tessuti linfatici.

La forte compartecipazione del sistema dei vasi ai dolori, come appare non solo clinicamente per la formazione di edema, ma che si riconosceva anche nella radiografia per il comportarsi dell'aorta, dava per probabile l'idea trattarsi di un aneurisma dell'aorta. La differenza di questa affezione dei vasi da una nuova formazione di tumore, con una secondaria partecipazione dei vasi, è oggi bensì probabile nella maggior parte dei casi, però basta ricordarsi solamente dell'osservazione di A. Fränkel per veder dimostrato quanto possa essere difficile la differenza di un vero tumore da una grande e propagantesi massa fibrinosa riempiente il sacco aneurismatico. Ma la mancanza di ac-

cenno ad una esistente sifilide, il mancare di una paralisi del ricorrente, infine tutta l'osservazione Röntgenologica resero improbabile nel suddetto caso trattarsi di un aneurisma.

Si doveva pensare quindi ad un processo, il quale prende la sua origine dal tessuto polmonare e in modo secondario passa nel mediastino alle formazioni propagantesi di esso. Prima di tutto entra in prima linea il carcinoma dei polmoni, una malattia la cui propagazione negli ultimi dieci anni si è aumentata in modo straordinario e vien presa in considerazione dai clinici e dagli anatomo-patologici. In seguito agli aumentati esami di questi tumori si è riconosciuto che questi per lo più non prendono la loro origine veramente dai tessuti polmonari ma dalla membrana mucosa di un grosso ramo bronchiale, che in modo secondario attaccano il limitrofo parenchima polmonare. Per lo più si tratta di piccoli tumori che conducono alla broncostenosi con le sue cliniche manifestazioni. Una propagazione dei tumori fino alla parete del torace o del mediastino si contano quale rarità, ma occasionalmente vengono pure osservate. Qui bisogna osservare che la maggior parte dei casi di carcinoma bronchiale arrivano a svilupparsi sul terreno di una infezione cronica delle vie respiratorie, sia che si tratti di un processo di indurimento nei tessuti dei polmoni, sia che da ciò ne seguano bronchiettasie o caverne tubercolari. Questa osservazione è molto importante, quando si abbiano a constatare tali affezioni nell'anamnesi. Nel caso nostro non è stato detto nulla di ciò.

Anche l'esistenza di un tumore, che prende la sua origine dalla membrana sierosa della pleura, dovette essere nella sfera della possibilità, tanto più che questa infezione per lo più passa sotto il quadro di una pleurite essudativa molto ostinata, come questa si è anche sviluppata nel nostro caso. Del resto per ciò che riguarda la diagnosi differenziale di questa malattia si ricordi il libro di Mathes, il lavoro di A. Fränkel ed anche le comunicazioni di Huismans.

Uno schiarimento di questo caso osservato non si potè avere che a mezzo della autopsia, il cui risultato però portò con sè inaspettate difficoltà, come si potè constatare di un grosso compatto tumore nel mediastino propagantesi ai polmoni. Il punto di partenza della nuova formazione non era però da riconoscersi con sicurezza. L'autopsia dimostrò inoltre l'esistenza di metastasi nel fegato e nella pleura come pure la presenza di flogosi essudativa nella parte sinistra della pleura con forti formazioni connettivali di aderenza.

*
* *

Gli organi del petto connessi, presi fuori alla autopsia vennero consegnati all'Istituto patologico dell'Università di Colonia; là vennero constatati i seguenti fatti nei preparati del sito induriti nella formalina.

Il mediastino anteriore viene preso da un tessuto duro, bitorzoluto, che copre in parte il pericardio ed è concresciuto con la sua parte anteriore. Con una profonda osservazione appare come una formazione di tumore scabroso a brandelli che riempie lo spazio tra ambedue i polmoni ed arriva in alto fino

alla parte inferiore della ghiandola tiroide. I polmoni sono concresciuti colla massa bianca del tumore, ma si lasciano però separare senza fatica. Le formazioni scorrenti nel mediastino anteriore, come le vene cave e la vena anonima, aorta ascendente con le sue diramazioni sono immurate fortemente nel duro tessuto del tumore; tuttavia non si può verificare in nessun luogo l'entrata della massa del tumore nel lume dei vasi. Il tumore si allarga continuamente nel senso della trachea, della sua biforcazione e delle ghiandole tracheali, le quali in parte si possono ancora riconoscere dalla massa bianco grigiastra dei nodi frammescolati. Esso arriva in questo modo anche nella parte mediana posteriore, dove in alto della biforcazione cinge fortemente l'esofago, la curvatura dell'aorta e l'aorta discendente. La membrana mucosa dell'esofago e la parte dell'aorta non sono però interessate dalla massa del tumore. I polmoni concresciuti col margine del tumore si lasciano per la più parte facilmente rimuovere da esso, solamente in pochi posti si propaga tessuto del tumore duro e bianco per una parte fino nel tessuto dei polmoni, così particolarmente nella parte sottostante del lobo mediano destro. Per contro si trovano in parecchi posti nel rivestimento della pleura, nodosità piatte biancastre nelle parti superficiali laterali-posteriori. Si dà un valore particolare all'esame della trachea e dei bronchi. La loro membrana mucosa è dappertutto completamente intatta, in nessun luogo non sono questi ristretti o concresciuti con i tessuti del tumore. Anzi si può distinguere anche nel campo della biforcazione, chiaramente la loro parete, dai tessuti del tumore che dal di fuori si infiltrano. Col taglio sagittale del mediastino anteriore si osservano particolarmente visibili le condizioni topografiche, e la disposizione dei vasi qui finienti. La massa principale del tumore corrisponde precisamente alla posizione della ghiandola del timo, della quale però non si riconosce più niente. Nel mezzo del tumore duro e bianco si trovano alcuni posti piccoli, giallognoli, dentellati. (Necrosi).

In un pezzo di fegato si trovarono parecchie metastasi grandi come una nocciuola. Per l'esame istologico vennero preparati parecchi pezzi del tumore e dei suoi immediati dintorni, fin dove esso arriva all'esofago, all'aorta e ai bronchi. L'immagine microscopica del tessuto del tumore è in questo dappertutto del tutto eguale. La disposizione delle cellule del tumore è per la maggior parte chiaramente alveolare, si trovano grandi nidi e cordoni di epiteli in un tessuto fibroso mostrante vasi (figg. 3 e 4, v. pag. 423). Però si trovano anche dei posti dove c'è poco stroma. I nidi del tumore si erigono in modo scarso, della stessa forma cubici, di mezzana grandezza e a guisa di cellule epiteliali poliedriche. Nella sezione centrale di alcuni nidi, in seguito a forti ingrandimenti, si possono constatare essenzialmente due differenti forme di cellule. Per la maggior parte sono epiteli cubici piuttosto piccoli di eguale forma e grandezza. Hanno un nucleo rotondo fortemente colorantesi e relativamente poco protoplasma. Appresso a questi si vedono epiteli grandi, rotondi o piatti con un grosso nucleo chiaro a forma vescicolare e con largo protoplasma. Le mitosi sono molto abbondanti. Anche formazioni polinucleari somiglianti a cellule giganti si trovano raramente.

Di tipici tessuti del timo si poterono solamente conoscere alla parte inferiore del tumore resti di tessuti grassi con agglomeramenti di piccole cellule rotonde, le quali non sono da distinguersi dalle piccole cellule rotonde del timo; i corpicini di Hassel non si presentarono all'osservazione. Queste cellule rotonde che dal tessuto del tumore si propagano nei resti del timo sono facili a distinguersi. L'esame delle pareti dei vasi, dell'esofago e dei bronchi dimostra chiaramente dappertutto membrane interne intatte; il tumore si propaga soltanto nel tessuto connettivo rilassato dell'avventizia dei vasi, alla parte esterna dell'esofago e alla parete della trachea, senza intaccare gli strati dei muscoli.

La forma del fegato e delle metastasi dei polmoni somiglia precisamente al tumore primario. In base al risultato macroscopico e istologico ci teniamo per autorizzati di indicare il tumore quale *un carcinoma primario della ghiandola del timo.*

Con questa diagnosi veniamo alle seguenti conclusioni: Su considerazione delle circostanze macroscopiche è senz'altro improbabile che una nuova formazione fosse sorta dall'esofago, dal polmone o dai bronchi fin da principio. La mucosa dell'esofago e della trachea si dimostrò completamente estranea al processo morboso, solamente agli strati esteriori della parete si potè constatare il tessuto del tumore il quale in tutta la sua figura non poteva derivare che dalle adiacenze. La ghiandola tiroidea e il pericardio furono pure solamente in modo secondario attaccati dal tumore che si era infiltrato. Il tumore nodoso del mediastino osservato non ha la minima somiglianza con un primario endotelioma della pleura. Così rimangono solamente le nuove formazioni, che prendono la loro origine dal tessuto del mediastino. Le più soventi formazioni di questa sorta sono linfosarcomi. Un tale, secondo il risultato del ritrovato istologico, non c'è affatto. Anzi il carattere epiteliale della nuova formazione dà a pensare chiaramente con la sicura esclusione dei bronchi, polmoni ed esofago, quale punto di partenza, solamente ad un tumore del timo. Su questo senso parlano moltissimi momenti positivi. Dapprima posizione e forma. Il tumore ricorda senz'altro con la sua forma ad una accresciuta ghiandola del timo, alla quale esso corrisponde in gran parte. È da tutta, ma particolarmente della nuova letteratura sui tumori epiteliali del timo, il risultato molto chiaro, che la natura della forma e le circostanze topografiche, per la sua diagnosi, sono della più grande importanza.

Un altro punto importante è la prova di resti del timo nel tessuto del tumore. La mancanza di corpicini di Hassel non può (io sono in questo della opinione di Largiarder) far valere la natura timogenica di una nuova formazione. Di contro l'istologica formazione del tessuto del tumore, per la fin qui descritta forma del cancro del timo, è veramente caratteristica. Così il nostro caso somiglia non solo nel contegno macroscopico ma anche nelle particolarità della figura istologica, particolarmente a un caso ultimamente notificato da Largiarder. In questo lavoro vengono anche trattati particolarmente la base della diagnosi differenziale patologica dei tumori mediastinali e viene riunita la letteratura sui fin qui conosciuti carcinomi del timo. Poichè, secondo tutto

lo stato, la nostra formazione di tumore si deve considerare come tale. Con ciò la nostra osservazione non guadagna solamente nell'interesse di ciò che riguarda le particolarità trattate clinicamente e clinico-diagnostiche del caso,

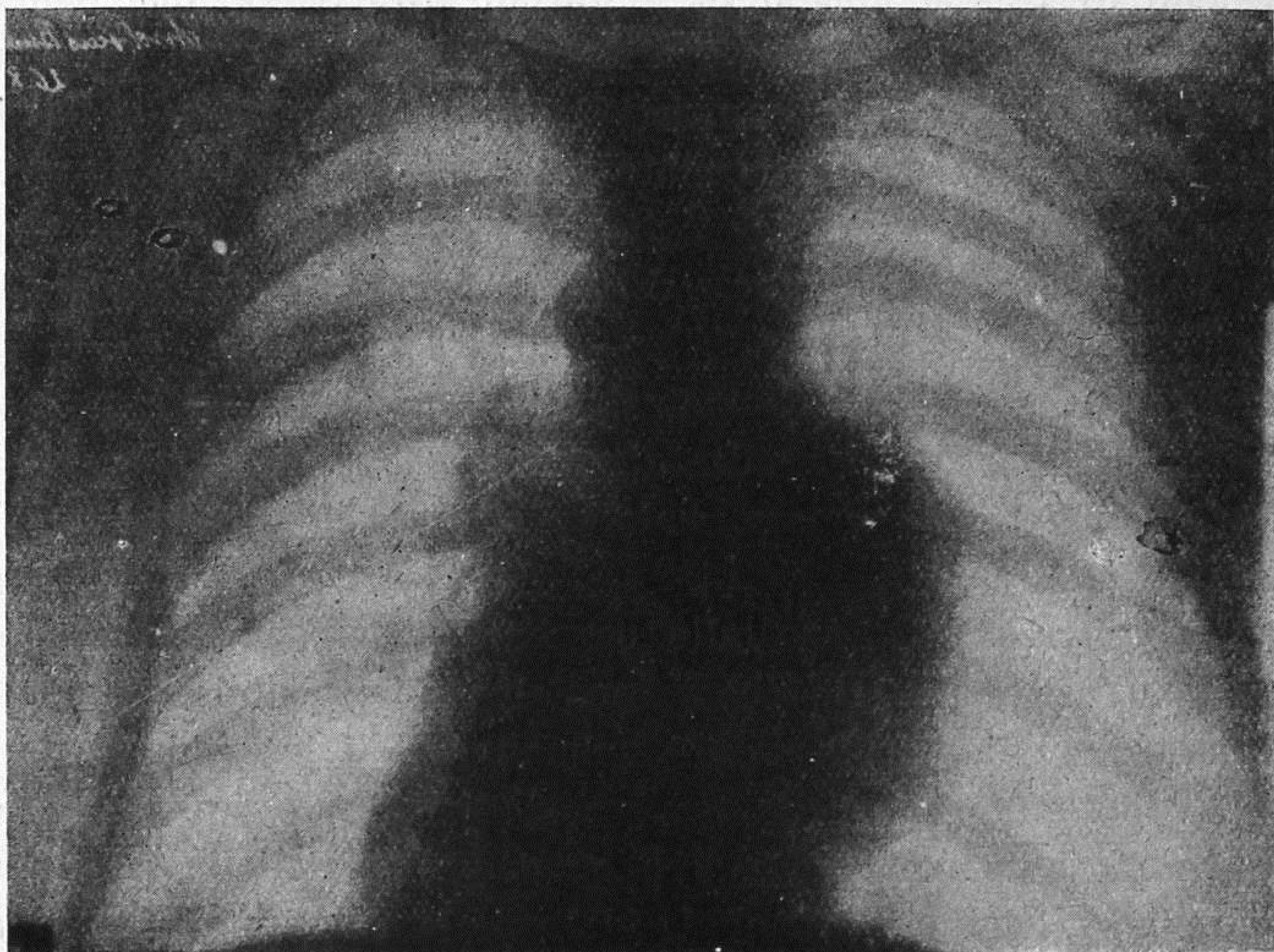


Fig. 1. — Appare il tumore che si insinua nell'ombra del cuore.

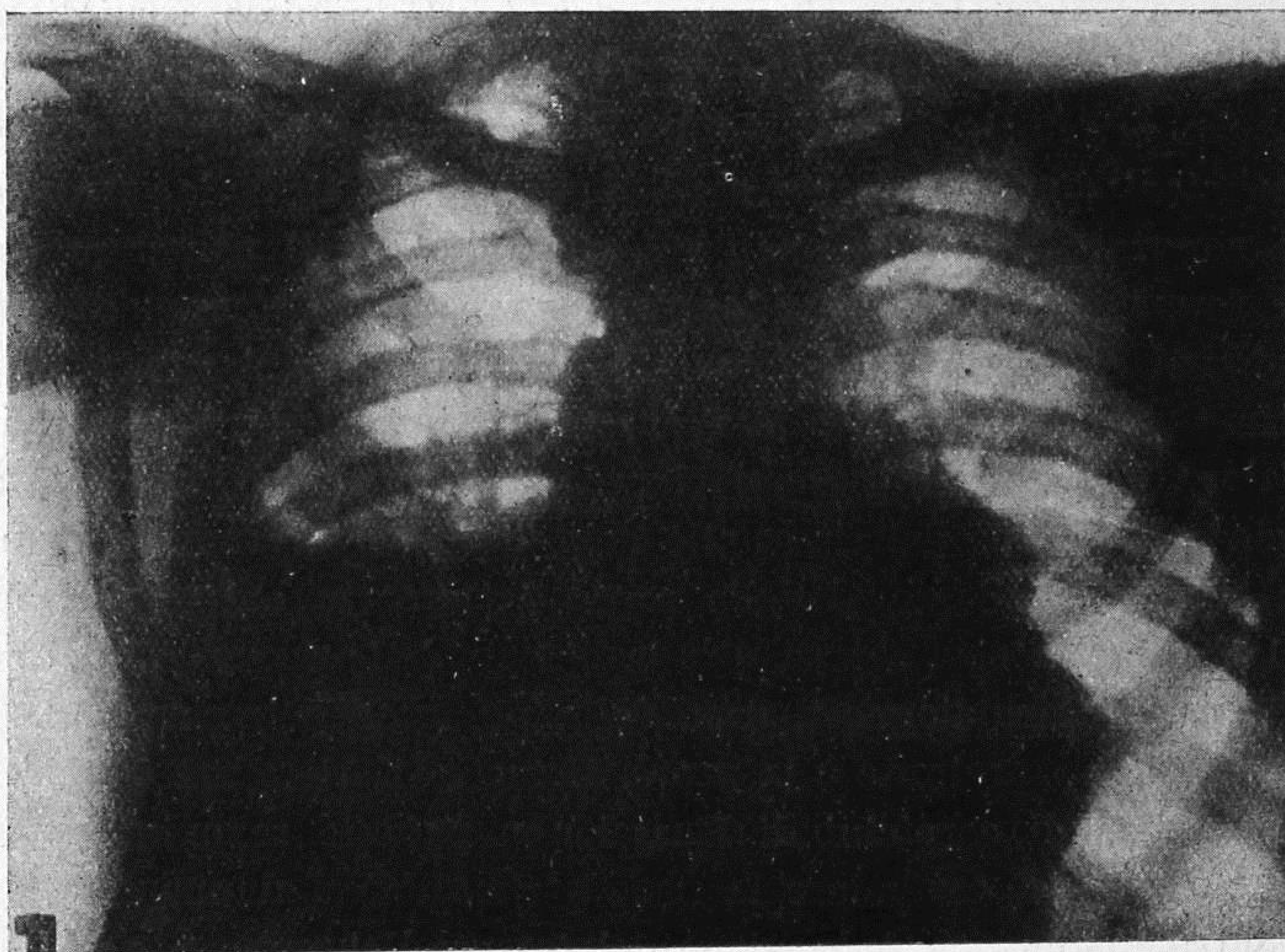


Fig. 2. — Radiografia eseguita più tardi: si vede aumentato il tumore; inoltre a sinistra appare una raccolta di essudato.

ma anche dal punto anatomo-patologico. Poichè i tumori epiteliali del timo sono tuttavia rari e richiedono ogni volta una nuova discussione del caso; da quali parti del timo una nuova formazione epiteliale può prendere la sua ori-

gine. La possibilità a ciò è teoricamente data che oggi l'origine epiteliale del timo viene come tale generalmente riconosciuta. Oltre i corpicini di Hassel

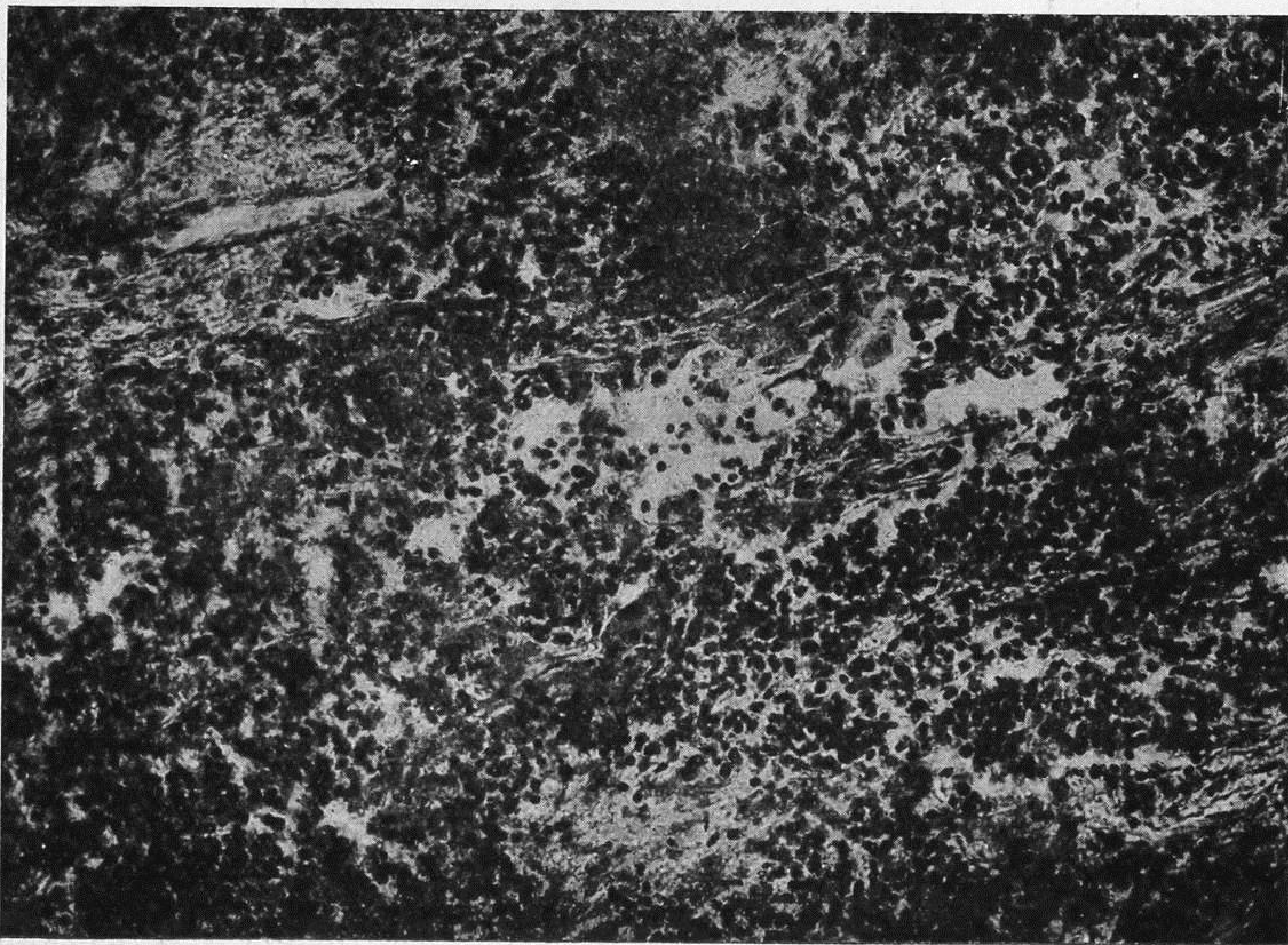


Fig 3.

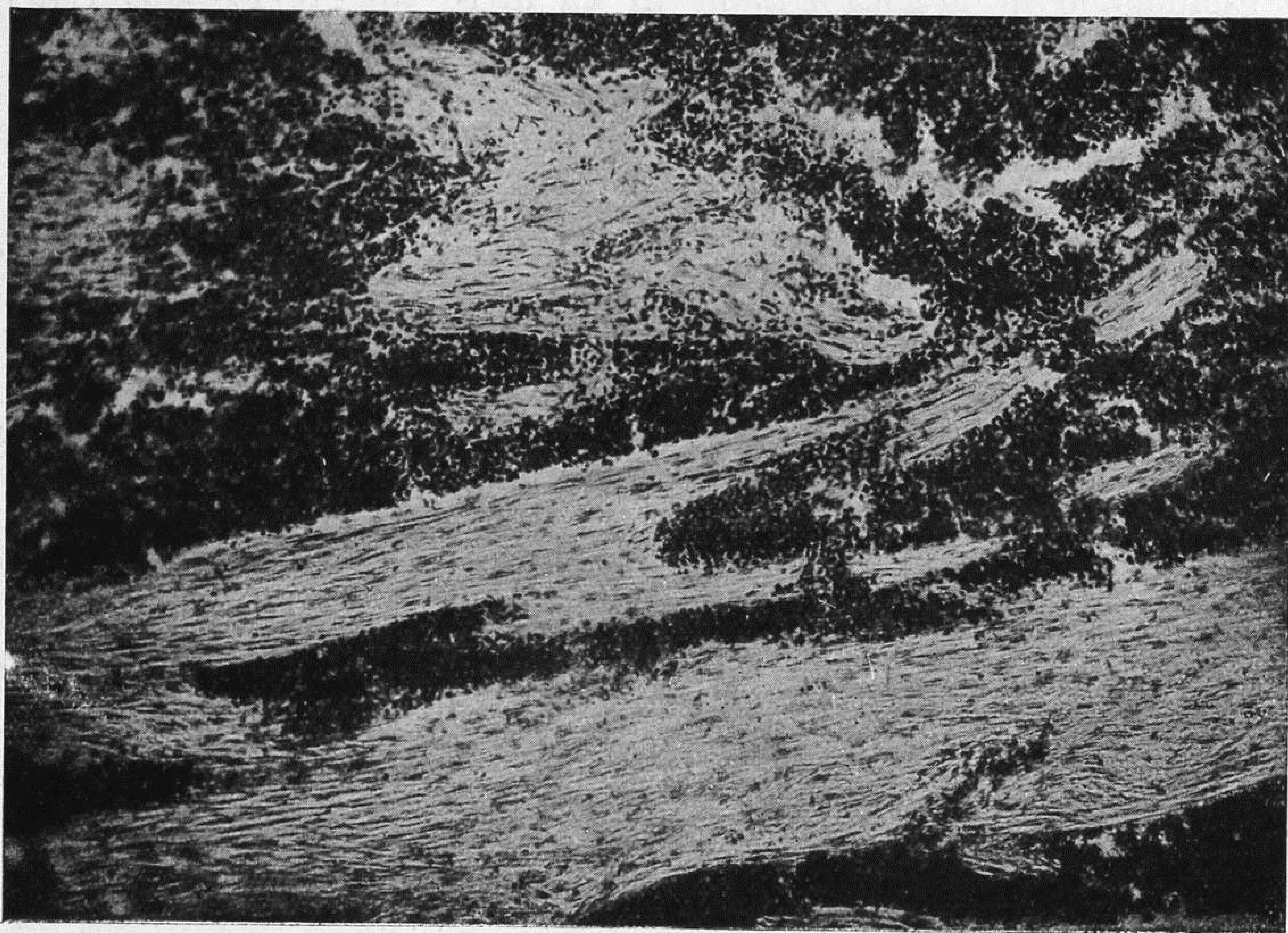


Fig. 4.

vi sono prima di tutto particolarmente le cellule reticolate, la cui epiteliale natura da Hammer, Maximow, Mollier sono state accertate. Se le proprie cellule del timo, particolarmente quelle della parete, siano linfociti o discendenti

immigrati dalle cellule reticolate, non interessa qui la nostra ricerca. D'importanza è particolarmente la constatazione che le cellule reticolate siano epiteli. Con ciò è qui giustificata per il nostro tumore l'ammissione che esso rappresenta il punto di partenza per il carcinoma, poichè le descritte grandi cellule del tumore assomigliano interamente alle cellule reticolate. Se le cellule più piccole del tumore siano derivate dalle cellule reticolate e con ciò nel senso dell'opinione di Schridde's, che le piccole cellule parietali siano da riguardare come equivalenti, non si può decidere.

I corpicini di Hassel non sono che un derivato di epiteli piatti istogenici delle tasche branchiali derivanti dalle cellule reticolate. Dal loro modo di vedere generale quali apparizioni di formazioni regressive pare discutibile se queste possono essere considerate quale matrice del tumore. Però questo può essere possibile per gli epiteli piatti di cellule carcinomatose di queste adiacenze.

Se il nostro tumore si debba ascrivere ai linfoepiteliomi non deve essere qui discusso. La letteratura dei tumori epiteliali del timo non è molto ricca. Nel lavoro già accennato di Largiarder essa è dettagliatamente classificata. Qui ci sono ricordati solamente i due casi di Letulle, Ambroseni, Orth, Landgraf e Schmidtmann. Tutti gli autori, particolarmente Landgraf e Largierder, fanno risultare che nella diagnosi del carcinoma del timo solamente tre punti sono essenziali: la posizione caratteristica, la forma e il meccanismo della nuova formazione. Corrispondendo il tumore interamente a questa esigenza ed escludendo la precisa sezione di un altro tumore primario, lo consideriamo perciò quale carcinoma del timo.

LETTERATURA.

LARGIARDER. *Zur Kenntnis der bösartigen Thymusgeschwülst, insbes des Thymuscarzinoms.* Frankf. Zeitschrift Path., 29, I, 1923.

RUBASCHOW. *Eine bösartige Thymusgeschwülst.* Virch. Arch., 206.

SCHMIDTMANN. *Zur Kenntnis seltener Krebsformen.* Ibid., 206.

WIESEL. *Pathologie der Thymus.* Lubarsch, Ostertag, Ergeb. d. path. Anatomie, 12, 15, 2.

L. HUISMANS. *Zur klin. u. pathologisch-anatom. Diagnose maligner Pleuratumoren.* Deutsche med. Wochenschr., 1912, 27.

Roma, 1925 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier V. ASCOLI, dir. e resp.

Anno XXXII Roma, 1° Settembre 1925 Vol. XXXII M (fasc. 9)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI

Clinico Medico di Roma

SOMMARIO

Il Policlinico *fa parte dell'Associazione internazionale della stampa, ne segue le norme. Pubblica in fine d'ogni memoria un breve* sunto *o* conclusioni *scritte dall'autore.*

LAVORI ORIGINALI

I.

CLINICA NEUROPSICHIATRICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
Direttore: Prof. G. MINGAZZINI

Contributo clinico ed anatomo-patologico allo studio della meningomielite cronica.

Dott. FRANCESCO SABATUCCI.

Cassirer nel suo opuscolo « Krankeiten des Rückermark und peripherischen Nerven » (v. letteratura) ammonisce che un processo flogistico cronico, quale la mielite, può mentire — quando si sviluppi in modo limitato e circoscritto ad un determinato segmento — la sintomatologia del tumore midollare. Già Medea nella relazione su « Le affezioni combinate e pseudocombinate del midollo spinale » al III Congresso della Società Neurologica Italiana (v. letteratura) riconosceva che in pratica ha una grande importanza la diagnosi differenziale fra queste forme e i tumori extra- ed intramidollari.

Il caso che sto per riferire è degno di essere noto appunto per questo errore diagnostico, in quanto mentre clinicamente era lecito sostenere la diagnosi di tumore spinale, il reperto anatomico fu una sorpresa che per certi aspetti può anche rivestire i caratteri della rarità. D'altra parte, se non è facile risolvere nel mio caso il quesito etiologico e patogenetico, potremo però richiamare l'attenzione dei pratici sopra l'eventualità di malattie nervose da

malaria, ancora quasi ignote che per i nostri paesi malarici acquistano importanza di prim'ordine.

In verità quando l'esame obbiettivo di un paziente indirizza il Clinico verso il concetto di una meningo-mielite cronica, siamo tentati di completare la diagnosi di natura ritenendo per lo più che si tratti di una tubercolosi o di una sifilide. E siccome la tubercolosi spinale di origine ematogena — indipendente quindi da un focolaio intramidollare — è eventualità clinica molto rara (Antonelli), così è per lo più il « treponema pallidum » che fa le spese di questi processi cronici. Ciò in contrapposto con le meningo-mieliti acute che possono essere generate da infezioni diverse. Se pure alla fine di questa relazione qualche dubbio potrà rimanere nella mia mente e in quella del lettore, circa l'etiologia del caso, lo studioso vorrà però riconoscere che dei processi di meningo-mielite cronica non è lecito racchiudere il problema etiologico nel binomio lues-tubercolosi.

C. Alberto, di anni 38, impiegato.

Catamnesi. — Nega lue. Non ha abusato di vino. La moglie ha avuto due figli che godono buona salute, nessun aborto. Vivendo in zona malarica ha sofferto di molti attacchi febbrili in epoca che non sa precisare e messi sempre in rapporto col paludismo. Nel 1920 soffrì di una crisi dolorosa a tipo di lombaggine, guarita in pochi giorni con i comuni topici. Nell'inverno del 1921 cominciò a lamentare dolori che dalla regione sacrale si irradiavano in basso lungo l'arto inferiore sinistro: tali dolori si mantennero immutati per qualche mese ma non furono mai violenti da impedirgli la sua capacità lavorativa. Verso l'estate dello stesso anno (luglio settembre 1922) i dolori si andarono a poco a poco attenuando, ma si iniziò invece una debolezza spiccata nello stesso arto sinistro che era stato sede dei dolori più vivi. Nello stesso tempo il paziente si accorgeva di avere una qualche difficoltà nell'emettere le urine e che la capacità al coito s'indeboliva. Perciò si sottopose a cure topiche e ricostituenti, ma senza efficacia, chè anzi sul principio dell'autunno si ripresentarono i dolori mentre andava aumentando la debolezza, insieme con la ritenzione e con l'impotenza. Contemporaneamente il paziente rilevava che l'arto inferiore di sinistra era divenuto più sottile e che sovente — quando incontrava sul suo cammino piccoli ostacoli — incespicava con grande facilità.

Queste condizioni si mantennero stazionarie fino all'epoca del mio primo esame.

Status (gennaio 1923). — Oculomozione normale. Nulla a carico dei muscoli innervati dal VII e XII bilateralmente. Trofismo, motilità passiva e attiva degli arti superiori normale; soltanto si nota un lieve grado di dismetria bilateralmente nelle prove indice-naso in quanto il paziente esegue movimenti di lusso.

Arti inferiori. — Non atteggiamenti speciali. Masse muscolari flaccide e a sinistra anche ipotrofiche, specie nella coscia ove alla misurazione si riscontrano 2 cm. in meno. I movimenti passivi nei vari segmenti offrono a sinistra una resistenza inferiore alla norma e minore che a destra. Nessun disturbo apprezzabile nella esecuzione dei movimenti attivi dei vari segmenti. Ad arti estesi e sollevati dal piano del letto si nota che sono animati da oscillazioni laterali e verticali, a sinistra più che a destra, ma non ricadono con precocità. Invitando il paziente a toccare la rotula di un lato con il calcagno del lato opposto, ad occhi aperti e chiusi, si notano incertezze specie nell'arto sinistro.

Riflessi: achillei; pronti bilateralmente; rotulei; vivaci bilateralmente; adduttori; pronti, esiste anche il controlaterale. Riflessi tendinei superiori presenti; alluci plantari; cremasterici deboli; addominali presenti; pupille di media ampiezza reagenti normalmente alla luce ed all'accomodazione.

Le varie specie di sensazione superficiale e profonda sono bene conservate, tanto a destra che a sinistra. Poco dolorosa la compressione del tibiale posteriore di sinistra, quella delle spine e delle docce paravertebrali non lo è affatto.

Nulla a carico dei sensi specifici.

P. L.: liquor normale. R.W. nel sangue: negativa.

Esame fisico generale. — Individuo alquanto deperito. Polmoni sani. Cuore nei limiti, toni netti, non rumori nè soffi. Addome trattabile, non dolente, non meteorico; fegato nei limiti; milza: si palpa a due dita sotto l'arcata costale, dura, indolente. Urine prive di elementi patologici.

Status (giugno 1923). — Il paziente ha praticato una energica cura mercuriale protratta per qualche mese, ma, non vedendo buoni risultati, l'ha interrotta. Il p. non ha dovuto più lamentare veri e propri dolori, ma soltanto parestesie che dalla regione sacrale si irradiano lungo gli arti inferiori, tanto a destra come a sinistra. L'astenia invece si è accentuata notevolmente ed ora è divenuta nell'arto inferiore destro più grave che nel sinistro. Si è andata anche aggravando la difficoltà nell'emissione delle urine, ha stipsi ed impotenza.

Per i nervi cranici e per gli arti superiori si rilevano le stesse condizioni dell'esame precedente.

Arti inferiori: masse muscolari molto flaccide e ipotoniche. Ipotrofia più accentuata a destra ove sulla coscia e sulla gamba si nota una differenza in meno di 2 cm. rispetto alla sinistra. Ai movimenti passivi la resistenza è inferiore alla norma d'ambo i lati. I movimenti attivi sono tutti possibili ma non sono validi e mostrano facile esauribilità. Ad arti estesi e sollevati dal piano del letto si notano oscillazioni e si abbassano precocemente. Lieve grado di atassia dinamica a D. come a S.

Andatura lievemente paretica con qualche tendenza alla paretico-atassica. Achillei assenti; rotulei pronti; adduttori pronti. Tendinei superiori presenti. Cremasterici e addominali non si provocano. Faringeo, corneale, congiuntivale presenti. Pupille di media ampiezza, reagiscono normalmente alla luce ed all'accomodazione.

Sensibilità. — Gli stimoli tattili sono percepiti meglio nell'arto inferiore sinistro, i termici e i dolorifici meglio a destra; esiste, quindi, una ipofia destra ed una ipoestesia dolorifica e termica a sinistra fino ad una linea orizzontale che passa all'incirca poco al disotto delle arcate crurali. Il senso di posizione è un poco diminuito negli arti inferiori, specie nelle dita. Ipopallestesia negli arti inferiori.

Sensibilità tattile, termica, dolorifica, pallestesia, senso di posizione delle membra e stereognosi normali negli arti superiori.

Sensi specifici: normali.

R.W.: dopo la riattivazione delle prime cure mercuriali si pratica nuovamente la R.W. che dà esito negativo.

P.L.: non è possibile praticarla la seconda volta per il rifiuto del paziente.

Esame elettrodiagnostico. — Lieve ipoeccitabilità galvano-faradica sui muscoli quadriceps femoris, tibialis anterior, gastrocnemius, peronaeus longus, più manifesta a destra che a sinistra. Tanto a destra come a sinistra contrazioni pronte, formula normale.

Esame radiografico delle vertebre lombari e del sacro: negativo per qualunque lesione ossea.

Esame fisico generale: Condizioni invariate. Milza sempre aumentata di volume.

Status (febbraio 1924). — Il paziente ha fatto cure iodo-arsenicali, per breve tempo chè sulla fine dell'estate era stato colto da accessi febbrili diagnosticati per recidiva malarica e guariti con cura chininica. Riprese per qualche tempo il suo lavoro, quantunque si sentisse sempre più debole, più incerto nel camminare, sicchè fatti pochi passi doveva sedere. Non poteva emettere le urine che poco a poco, sicchè nel decembre dovè ricorrere a biquotidiani cateterismi. Nel 1924, mentre le urine erano divenute purulente, fu colpito da violento dolore nella regione renale sinistra, da febbri altissime, fortemente remittenti, accompagnate da brivido e seguite da profuso sudore. Fu perciò ricoverato in una casa di salute chirurgica, ove, mentre le condizioni neurologiche rimanevano pressochè invariate, si palesava il quadro di una settico-piemia da infezione urinosa. Date le condizioni gravi del paziente non fu possibile negli ultimi giorni della sua vita praticare un esame neurologico dettagliato, però si potè osservare che questo era invariato per i nervi cranici e per gli arti superiori. Negli inferiori si notava la scomparsa degli adduttori e dei rotulei. Dall'esame della sensibilità non era possibile avere dati attendibili.

Autopsia. — Obitus 14 febbraio 1924. (Fu limitata al solo rachide per desiderio della famiglia).

Esame macroscopico del midollo spinale. — Aperto lo speco vertebrale nulla di importante si osserva a carico della dura. Asportato il midollo, ciò che colpisce è una enorme dilatazione e varicosità dei vasi decorrenti nella pia madre nella faccia posteriore del midollo spinale. Tale varicosità è assai più cospicua in corrispondenza del rigonfiamento lombare ove i vasi turgidi e serpiginosi nascondono quasi completamente la superficie midollare. Anche nel segmento toracico sono tortuosi e dilatati ma in minor grado che nel rigonfiamento lombare. La pia madre si presenta ispessita ed opacata in modo disuguale, degradante dal cono fino circa a metà del segmento toracico. Un certo grado di opacamento non manca però in corrispondenza dei segmenti toracici più alti fino anche in quelli cervicali. Praticando tagli trasversali a varie altezze del midollo si osserva nel rigonfiamento lombo-sacrale che la sostanza grigia delle corna anteriori e posteriori è di un colore grigiastro roseo e cosparsa di piccoli puntini rossi bene visibili con una lente di ingrandimento. Negli altri segmenti l'aspetto della sostanza grigia non presenta modificazioni apprezzabili. In corrispondenza del V segmento toracico alla superficie di sezione si nota un vaso enormemente dilatato che occupa tutta la sostanza grigia del corno anteriore di destra e sposta la sostanza bianca circostante del cordone antero-laterale. Simili ectasie aneurismatiche non si osservano in altri segmenti midollari.

Il midollo spinale è stato fissato in formolo al 10 %, mentre alcuni pezzi del rigonfiamento cervicale, del tratto toracico e del rigonfiamento lombare erano prelevati e fissati in alcool e in mordente glia di Weigert. Venivano praticati i metodi di colorazione seguenti: toluidina, bleu policromo, ematossilina-eosina, v. Gieson. Weigert-glia, Holzer, Bielchowski, Kulschitzky-Pall, Herxheimer (per il grasso).

Segmenti sacrali (fig. 1) (preparati alla Weigert con sopracolorazione alla v. Gieson). Esaminando tagli trasversali condotti a livello dell'epicono e del cono, si osserva che la pia forma una guaina spessa, che deforma il contorno della superficie di sezione mentre la dura e l'aracnoide non presentano alterazioni degne di nota. Tale ispessimento è solo dovuto a tessuto connettivo fibroso. Non si riesce a vedere in queste sezioni che qualche cellula nervosa in fase regressiva e pochissime fibre mieliniche sparse alla periferia della faccia antero-laterale del cono. Nella sostanza grigia si scorge qualche corpuscolo jalino. I vasi che decorrono nella parte anteriore sono assai dilatati ed hanno pareti notevolmente ispessite. I vasi della sostanza grigia sono notevolmente aumentati di numero ed hanno anche questi pareti fortemente ispessite. Osservando le radici della cauda colpisce il fatto che di esse nessuna ha le fibre mieliniche ben conservate e che le più degenerate sono le più prossime al cono mentre quelle eccentriche conservano ancora delle fibre intatte. I vasi delle radicole e i vasellini dei fascicoli sono tutti enormemente dilatati e le loro pareti sono notevolmente ispessite. Le fibre mieliniche del cordone posteriore sono in gran parte degenerate come lo sono in parte quelle poste lateralmente e anteriormente alle corna anteriori. In gran parte degenerate sono anche le fibre intracornuali e quelle della commessura anteriore. Il canale centrale è obliterato da una proliferazione delle cellule ependimali.

Rigonfiamento lombare (fig. 2). — All'esame dei preparati allestiti con ematossilina ed eosina — *a piccolo ingrandimento* — anzitutto si osserva come la pia sia notevolmente ispessita e che la parete dei vasi sia venosi che arteriosi è aumentata di spessore. Qui spicca anche una ricca proliferazione vasale a carico della sostanza grigia centrale, e specialmente delle corna anteriori. I vasi neoformati hanno alcuni il calibro di precapillari, altri quello di arteriole e venuzze di calibro maggiore. Alcuni di essi, specie in punti nei quali la ricchezza della neoformazione è maggiore, sono così aggrovigliati e contorti da ricordare molto da vicino i grovigli vasali del Cerletti. L'art. spinalis anterior appare riempita di elementi ematici. L'intima di questo vaso non è modificata, mentre la media è costituita da fibroblasti con nuclei allungati e disposti parallelamente e concentricamente. Le meningi e i vasi che penetrano nella fessura anteriore sono notevolmente ispessiti ma questi ultimi sono più

vuoti e avvolti da un tessuto connettivo lasso risultante dalla fusione dei due foglietti della pia.

La disposizione dei vari gruppi delle cellule nervose nelle corna anteriori è alterata e diversa in sezioni poco distanti: si riesce però in generale a distinguere un gruppo laterale, uno mediale e uno mediano. L'identificazione

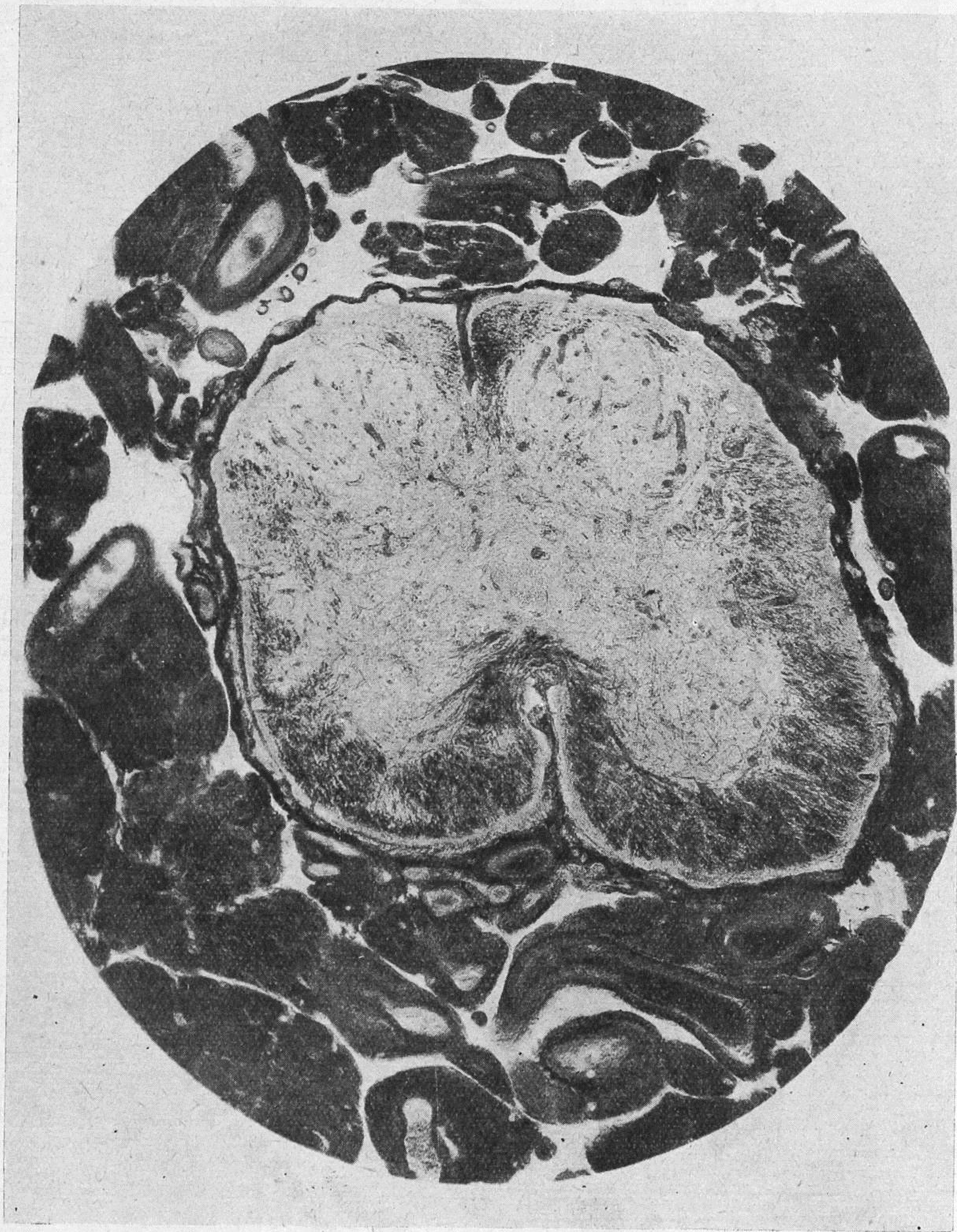


Fig. 1. — Microfotografia di una sezione del III segmento sacrale (colorazione Weigert con sopracolorazione alla v. Gieson. Obb. 1, ocul. 3). Nel centro della sezione appare evidente la proliferazione dei vasi delle corna anteriori e posteriori. All'esterno è evidente la proliferazione della pia e la degenerazione delle radici della cauda equina, i cui vasi sono fortemente ectasici.

di questi gruppi non è per altro sempre possibile per la presenza di infiltrazioni emorragiche che qua e là alterano la posizione delle cellule.

In preparati alla toluidina, e a più forte ingrandimento si osserva che l'ispessimento della pia risulta costituito in parte di elementi fissi e in parte di elementi infiltrativi. I primi sono costituiti da cellule di forma allungata

con nucleo chiaro e con scarsi corpuscoli cromatici e protoplasma piuttosto rigonfio ma abbastanza ben colorato in violetto chiaro. Accanto a queste cellule se ne trovano altre con nucleo fortemente colorato e scarso protoplasma.

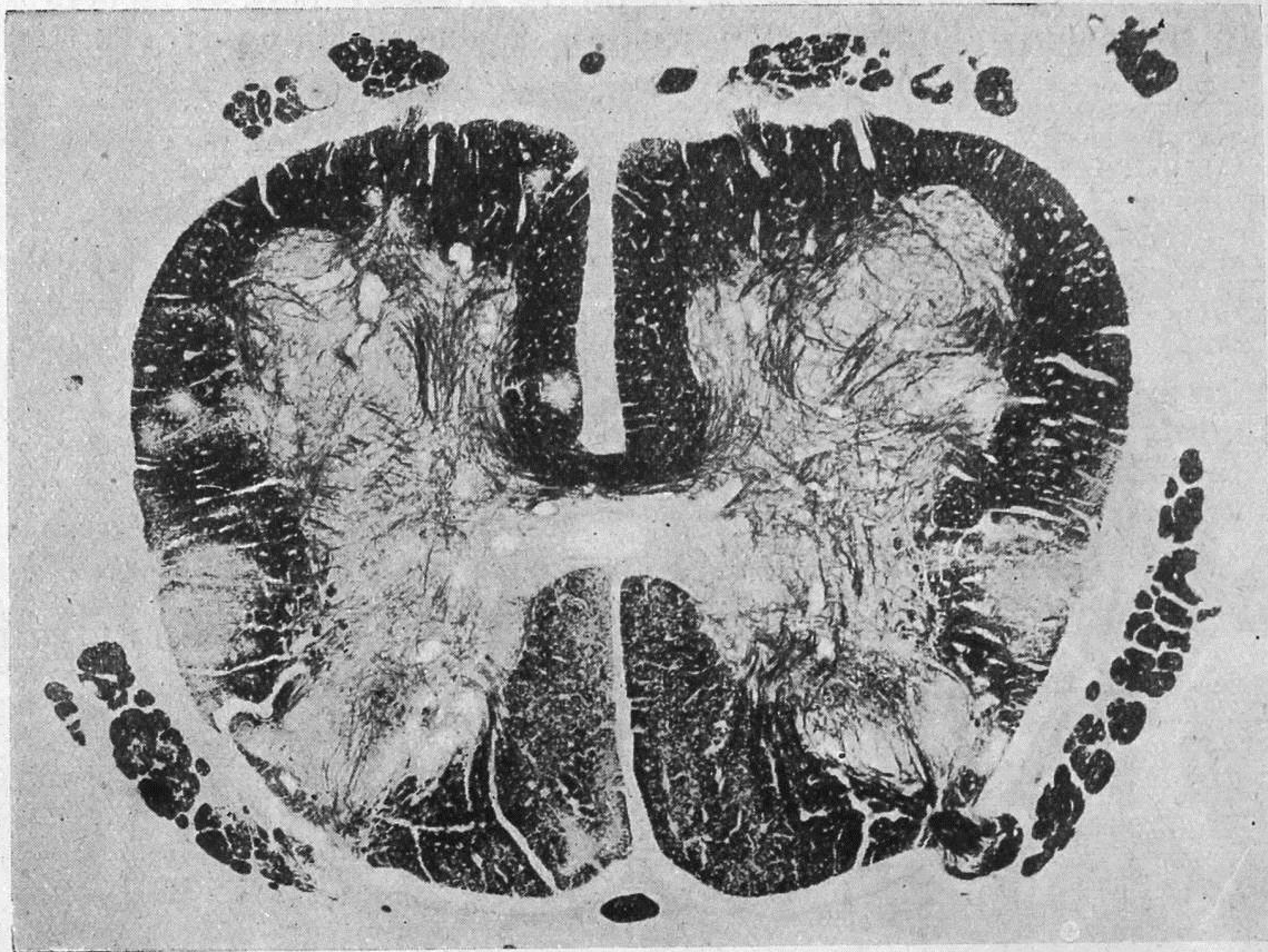


Fig. 2. — Microfotografia di una sezione del L_2. (Colorazione come il precedente. Obbiettivo Planar 80 mm.). Si vede la degenerazione delle fibre mieliniche dei cordoni posteriori ed antero-laterali.

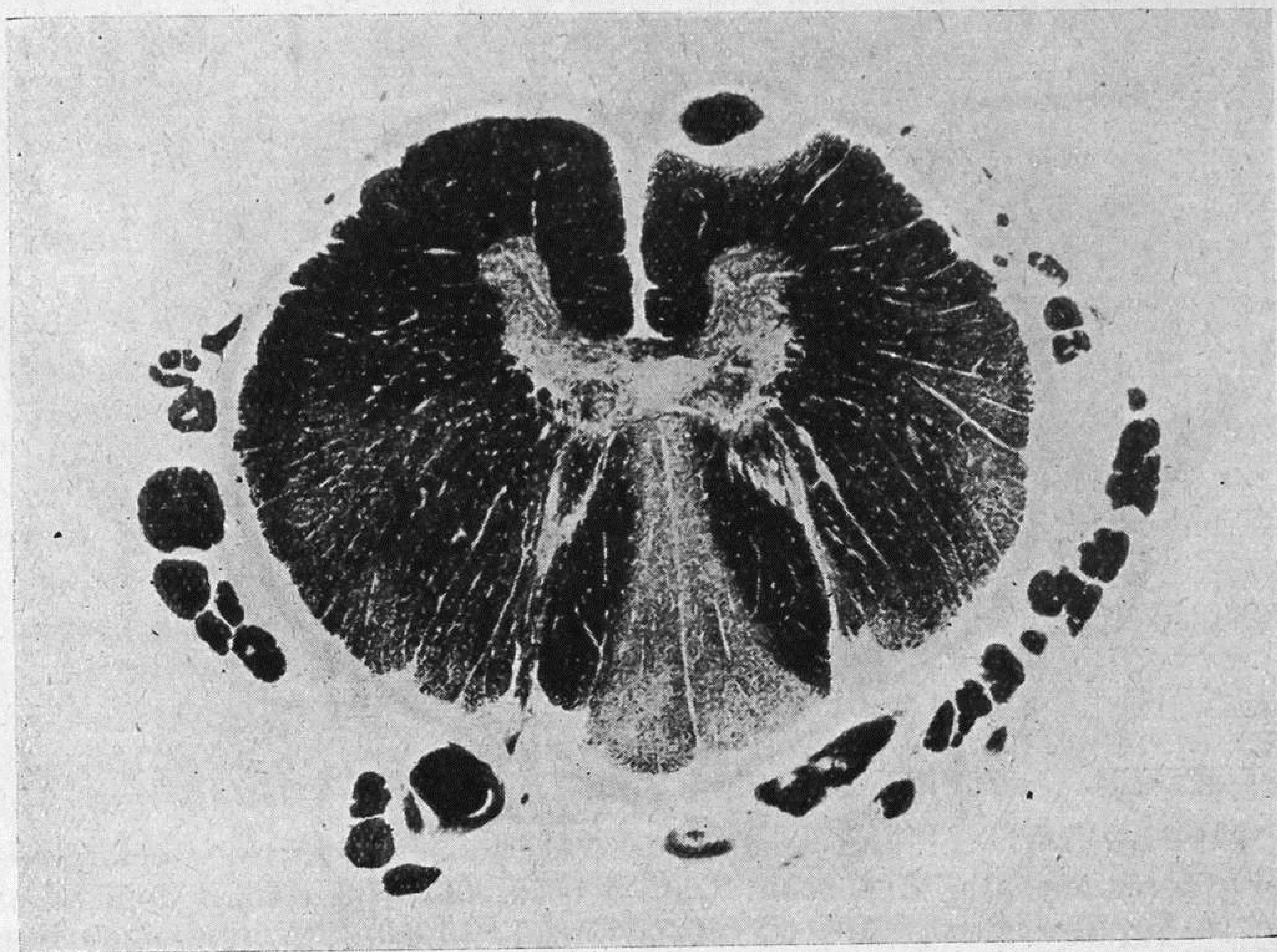


Fig. 3. — Microfotografia di una sezione del T_5. (Colorazione come il precedente. Obb. Planar 80 mm.). È evidente la degenerazione completa del Fasciculus gracilis e quella del fascio piramido-laterale.

Gli elementi infiltrativi hanno carattere di linfociti piccoli e sono irregolarmente distribuiti nei vari punti della meninge. I vasi della meninge hanno le pareti con elementi avventiziali proliferati e alcuni di questi sono in fase mitotica. In alcuni vasi precapillari il lume è obliterato dalla proliferazione

dell'intima; inoltre la parete è ispessita per la jalinosi. Tutti i vasi midollari sia i rami della spinale anteriore, come i vaso-corona, oltre ad essere proliferati sono disposti in aggruppamenti svariatissimi in modo da costituire nodi,

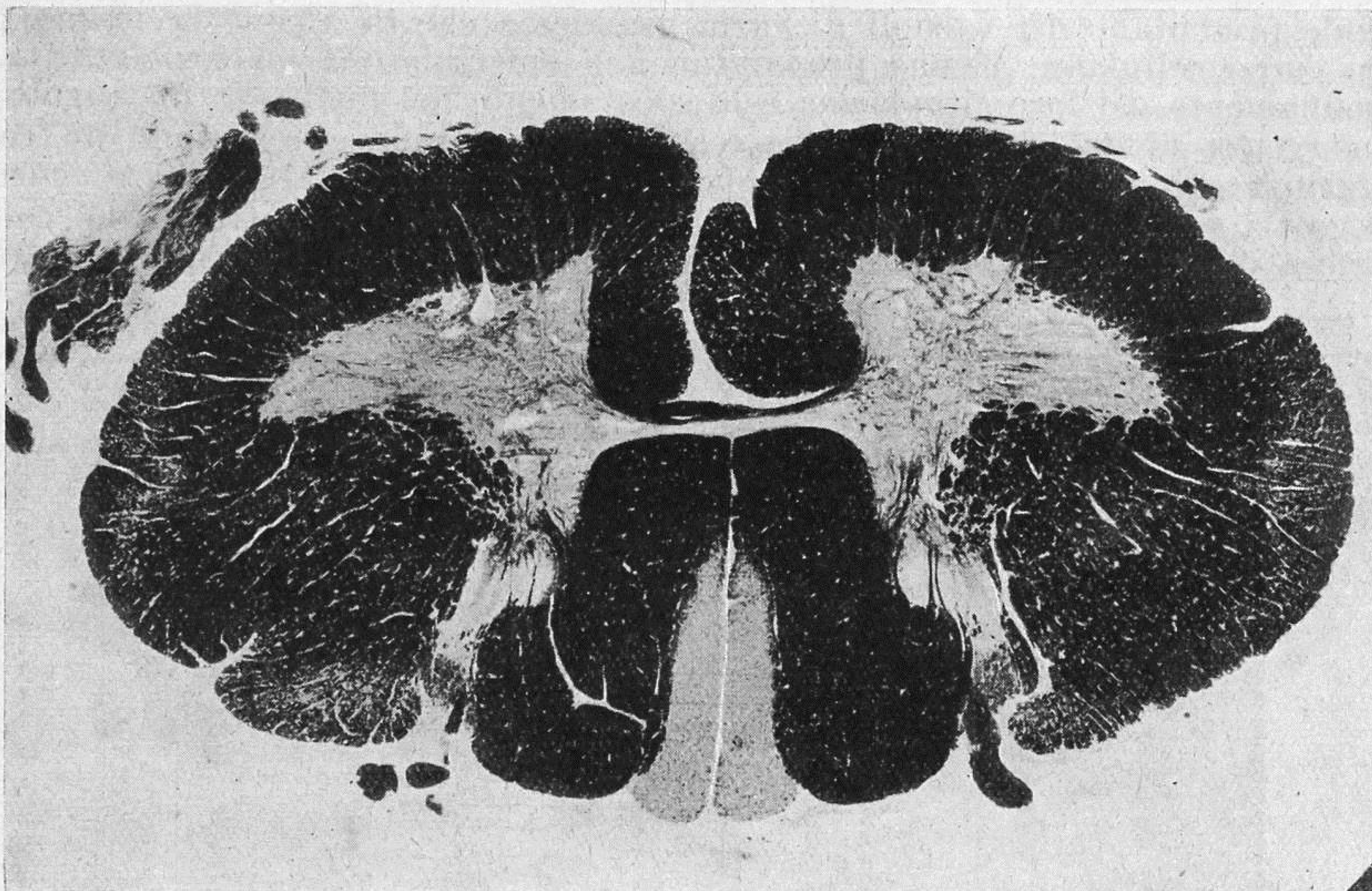


Fig. 4. — Microfotografia di una sezione del C_5. (Colorazione come il precedente. Obb. Planar 80 mm.). Si osserva la completa degenerazione del Fasciculus gracilis ed aree di demielinizzazione irregolarmente distribuite nei cordoni laterali.

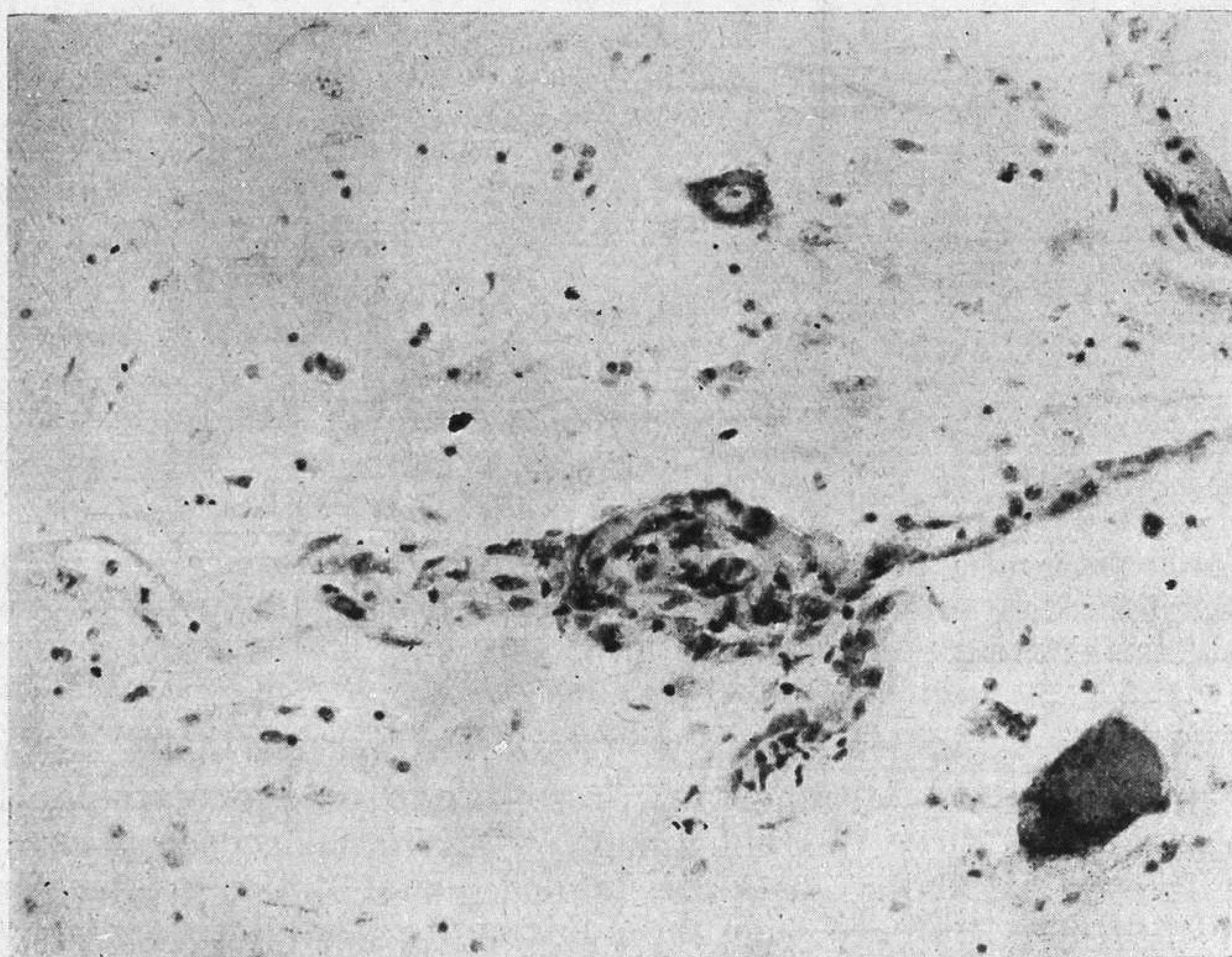


Fig. 5. — Microfotografia di una sezione del L_3. (Colorazione alla Nissl. Obb. 7, ocul. 3). Si vede un caratteristico groviglio vasale.

anse, grovigli (fig. 5). Attorno ad essi si notano scarsi elementi infiltrativi compresi nelle maglie dell'avventizia, che sono generalmente dilatate, mentre la media è sempre ispessita e in alcuni in degenerazione jalina (fig. 8). Le cellule nervose del C. A. (preparati alla toluidina) si presentano quasi tutte alterate; molte di esse hanno il nucleo eccentrico con notevole scomparsa del

reticolo di linina e un citoplasma costituito da poche zolle cromatiche, sopra un fondo torbido e prolungamenti non colorati (fig. 6). Altre cellule sono invece ridotte allo stato di vere ombre, altre invece presentano un protoplasma colorato intensamente ma in modo uniforme, e a contorni mal differenziati. Altre cellule presentano dei vacuoli di varia grandezza che in alcune occupano l'intero corpo cellulare. Alcune presentano una spiccatissima omogeneizzazione e rigonfiamento del loro citoplasma e lo spostamento del nucleo in un angolo fra l'emergenza di due dendriti. Altre cellule nervose infine presentano un corpo raggrinzato con zolle cromatiche molto addensate attorno al nucleo e contorni irregolari e dendriti con zolle cromatiche colorate per lungo tratto. Le cellule nervose delle corna posteriori si presentano anch'esse in gran parte alterate

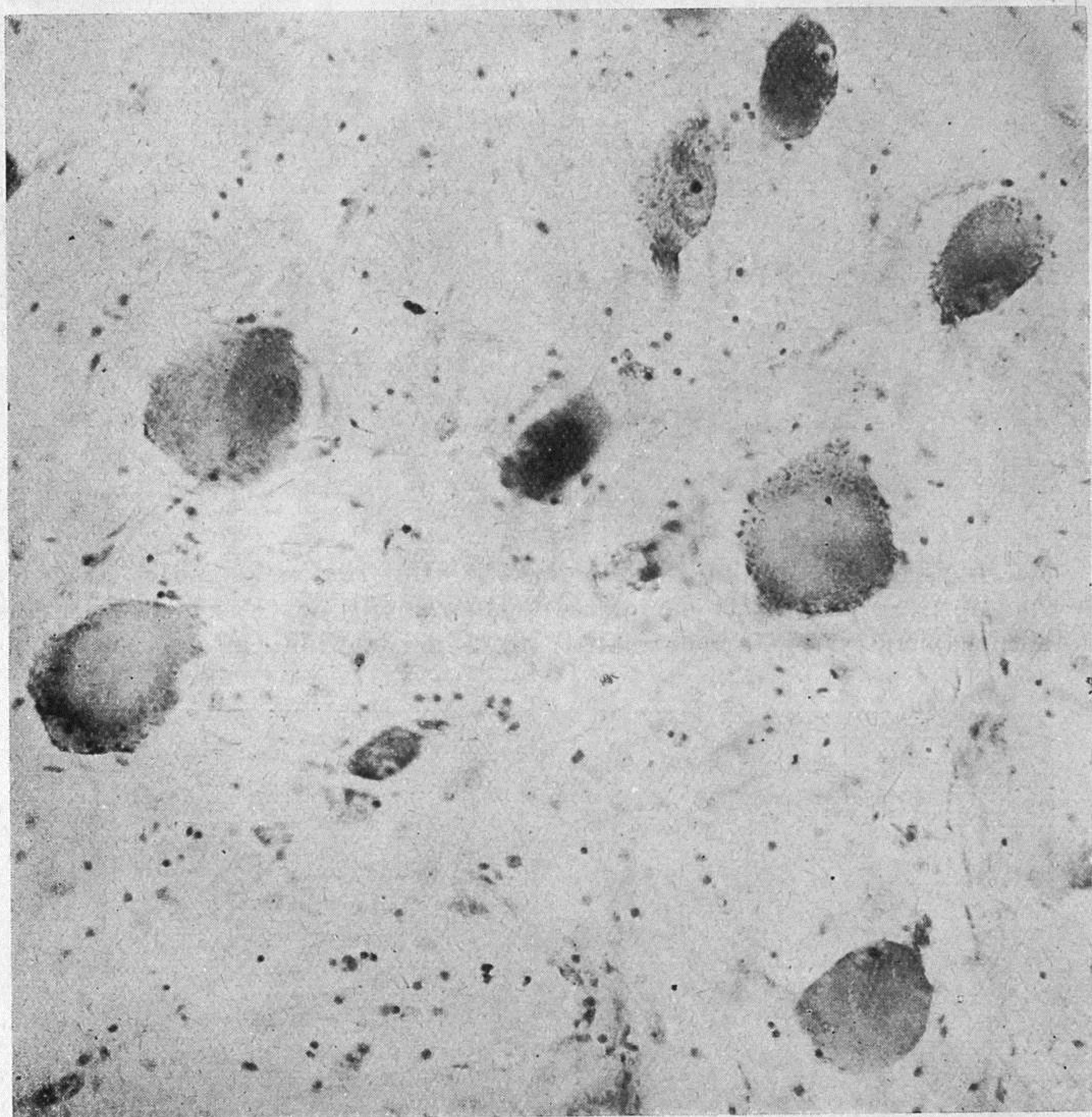


Fig. 6. — Microfotografia di un preparato alla Nissl, ove si osserva un gruppo di cellule gangliari del corno anteriore del rigonfiamento lombare in preda a processi degenerativi di varia intensità (vedi il testo).

in varie fasi progressive e regressive. Le cellule nervose della sostanza gelatinosa sono in gran parte degenerate, presentando omogeneizzazione del protoplasma in alcune, in altre raggrinzamento e spostamento eccentrico del nucleo.

Le cellule gliali della sostanza bianca come della grigia sono notevolmente aumentate di numero, ma irregolarmente distribuite, con protoplasma ben colorato, nuclei chiari e rigonfi, con scarsissimi corpuscoli cromatici. Qua e là queste cellule raggruppate in quattro o cinque, mostrano un protoplasma fuso e diffuso a formare dei cespi (gliarasen). Scarse sono le cellule di glia con nucleo fortemente colorato ma anche esse hanno protoplasma evidente: alcune infine presentano i caratteri delle c. ameboidi. Non si osservano elementi che accennino a neuronofagia.

Nei preparati allestiti con la colorazione Kulschitzky-Pal (per le fibre mieliniche) le fibre dei cordoni posteriori presentano una notevole rarefazione irregolarmente distribuita che si estende dalla periferia fino alla commessura

posteriore più spiccata nella parte mediale, meno in quella laterale. Da un lato ed in alcuni punti di questi cordoni si vedono zone di maggiore rarefazione. A carico dei cordoni laterali è evidente specialmente dal lato sinistro una zona triangolare di rarefazione più cospicua, rispondente per forma e topografia al fascio piramido-laterale.

Anche nel fascio omologo del lato opposto si nota una rarefazione delle fibre ma più irregolare in quanto alcuni gruppi sono ben conservati accanto a fibre nettamente degenerate. Il fascio residuale del cordone laterale sia a destra come a sinistra presenta fibre ben colorate e ben mielinizzate. Il cordone anteriore può dirsi in buona parte ben conservato, quantunque qua e là presenti piccole aree di rarefazione sparse irregolarmente e varianti per esten-

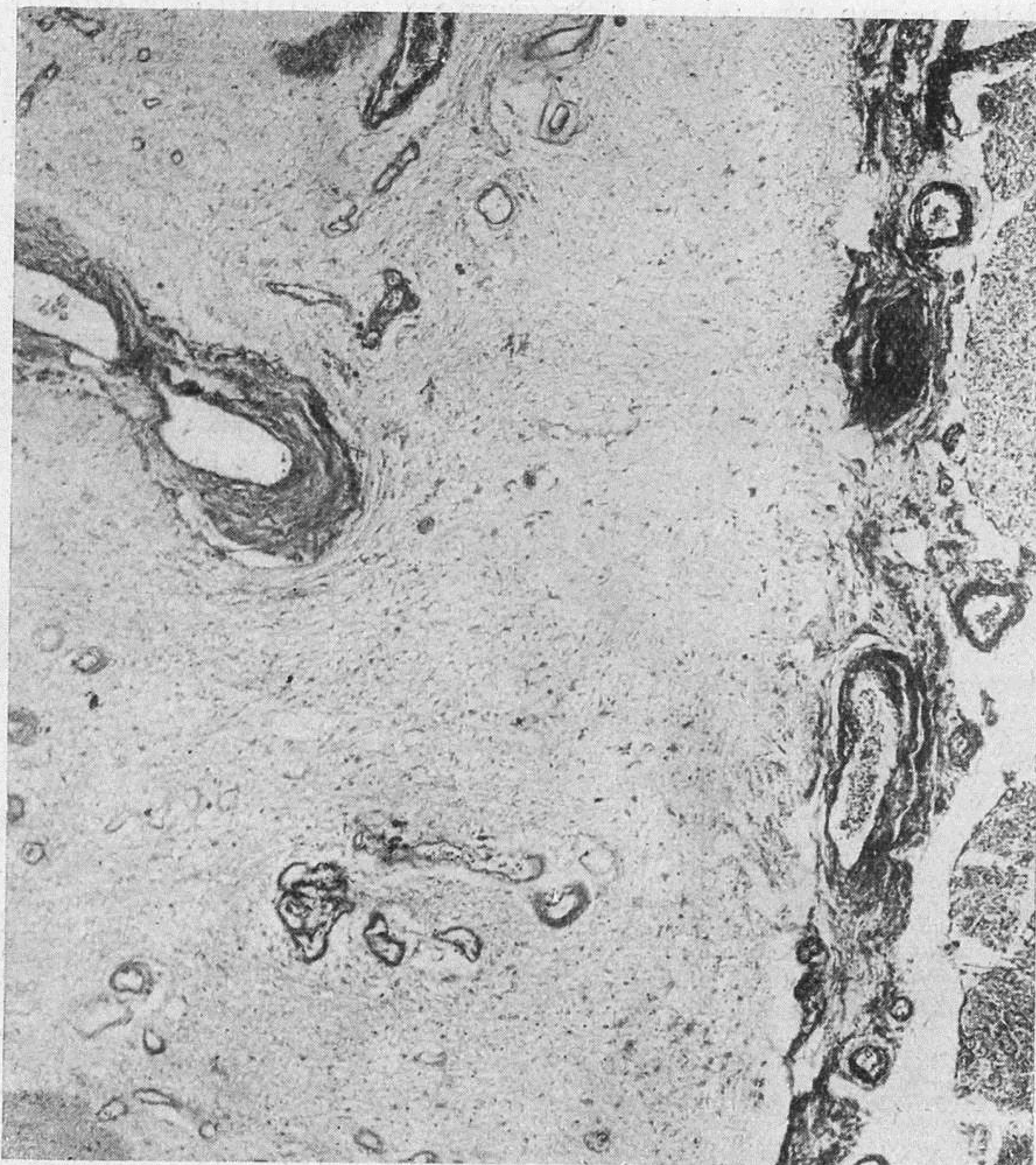


Fig. 7. — Microfotografia di una sezione del L_2. (Colorazione alla Weigert per le fibre elastiche con sopracolorazione. Obb. 4, ocul. 2). Si vede il considerevole sviluppo della elastica interna ed esterna dei vasi e l'intenso inspessimento della pia.

sione dall'uno all'altro segmento. Le fibre della commessura anteriore sono ben conservate. Le fibre radicolari, posteriori, presentano, invece, vicino a gruppi ben conservati, altri le cui fibre sono del tutto degenerate.

Nelle sezioni più alte del rigonfiamento lombare si vedono aree di rarefazione anche nel Gowers. Le fibre che fanno parte dell'intreccio nervoso intracornuale sono in massima parte ben conservate. Però qua e là si presentano aree di colore bianco per la scomparsa delle fibre nervose ivi decorrenti. Le fibre radicolari posteriori nel decorso midollare sono soltanto in parte ben conservate dappoichè quelle che decorrono fra la sostanza gelatinosa e la spongiosa lateralmente sono in parte scomparse. Meglio conservate sono le mediali. La rarefazione delle fibre posteriori è più appariscente là ove esistono gruppi di vasi dilatati.

In preparati colorati con il metodo di Holzer elettivo per la glia, si nota come questa nella sostanza bianca sia costituita da cellule, i cui prolungamenti formano un reticolo fittissimo; questa si addensa sempre più man mano che si avvicina alla periferia del midollo ove costituisce uno strato di glia marginale non uniformemente distribuito, ma certo di gran lunga più spesso del normale.

Questo intreccio è più manifesto in corrispondenza dei cordoni posteriori, specie in vicinanza della fessura posteriore, e più precisamente in quelle aree, che i preparati alla Weigert-Pal mostrarono più degenerate. Aree di maggiore densità — e sempre in rapporto con le zone di fibre degenerate — si vedono anche nei cordoni anteriori. Attorno ai vasi ectasici — specie a quelli di maggiore calibro — si vede un intreccio gliale, molto ricco mentre attorno ai capillari e precapillari del grigio non si nota la stessa ricchezza gliale. Si può quindi affermare in complesso che mentre la glia fibrosa è più ricca nei cordoni laterali e posteriori, quella protoplasmatica è più ricca nella sostanza grigia ove in alcuni punti il numero degli astrociti è così grande da formare con i loro prolungamenti un intreccio molto denso.

Nei preparati Herxheimer-Daddi per il grasso si osserva che tutte le cellule nervose delle corna anteriori e posteriori racchiudono nel loro citoplasma una grande quantità di granuli colorati in arancione, brillante, i quali si addensano in un punto solo mentre il nucleo è spostato alla periferia. I vasi capillari della sostanza grigia presentano infiltrazione perivasale grassosa ed altri hanno tutta la parete tinta in giallo arancione. Nei cordoni posteriori,



Fig. 8. — Microfotografia di una sezione del T_5. (Colorazione alla v. Gieson. Obb. 7, ocul. 3). Si vedono due vasi le cui pareti sono fortemente inspessite e in degenerazione ialina.

là ove maggiori sono le aree di degenerazione della mielina si vedono zolle di grasso addensate variamente ma più numerose presso la periferia del cordone e della fessura posteriore.

Nei preparati alla Weigert — elettivo per le fibre elastiche — si vede come la elastica interna ed esterna dei vasi appartenenti a questo segmento sia assai spessa e l'interna più della esterna (fig. 7).

Osservando le radicole di questo segmento si nota che il vaso arterioso che decorre in esse è quasi in tutte enormemente dilatato sì da avere una superficie di sezione corrispondente a un terzo e fino alla metà dell'intiera radicola. Rare sono le radicole che hanno vasi propri non ectasici. Le ectasie maggiori si riscontrano nelle radici posteriori. Le pareti di questi vasi hanno la media e l'avventizia enormemente ipertrofica mentre l'intima non presenta alterazioni degne di nota. Attorno ai vasi non si osservano infiltrati e nemmeno entro l'avventizia. Qualche cellula d'infiltrazione si osserva fra i fascetti costituenti le radicole specie in vicinanza della meninge che le avvolge.

Segmento toracico del midollo (T_8). — In preparati all'ematossilina eosina — a piccolo ingrandimento — si nota che a questo livello le meningi presentano le stesse alterazioni descritte nel segmento lombare ma in grado minore. L'ispessimento delle pareti vasali è pressochè eguale a quello descritto precedentemente, ma le neoformazioni vasali sono meno numerose e mancano gl'infiltrati emorragici nel corno anteriore e perivasale.

È evidente una rarefazione delle cellule delle corna anteriori, tanto da essere ridotte in alcuni preparati a quattro o cinque e senza mantenere alcun aggruppamento.

Le pareti dei vasi sono in preda a degenerazione fibrosa e in alcuni la media ha subìto quella jalina. Inoltre alcuni vasi sono trombizzati, altri riempiti di sangue; pochi sono circondati da piccoli infiltrati emorragici.

In un preparato si è osservato, e propriamente in corrispondenza del corno anteriore di destra, un vaso venoso talmente dilatato da occuparlo completamente. Della sostanza grigia di questo corno rimane un sottile strato mediale con poche cellule, la sua parte dorsale e qualche cellula laterale. Si ha l'impressione come se il vaso si fosse incuneato nella sostanza grigia e l'avesse divaricata e compressa. La sostanza bianca del cordone laterale è deformata

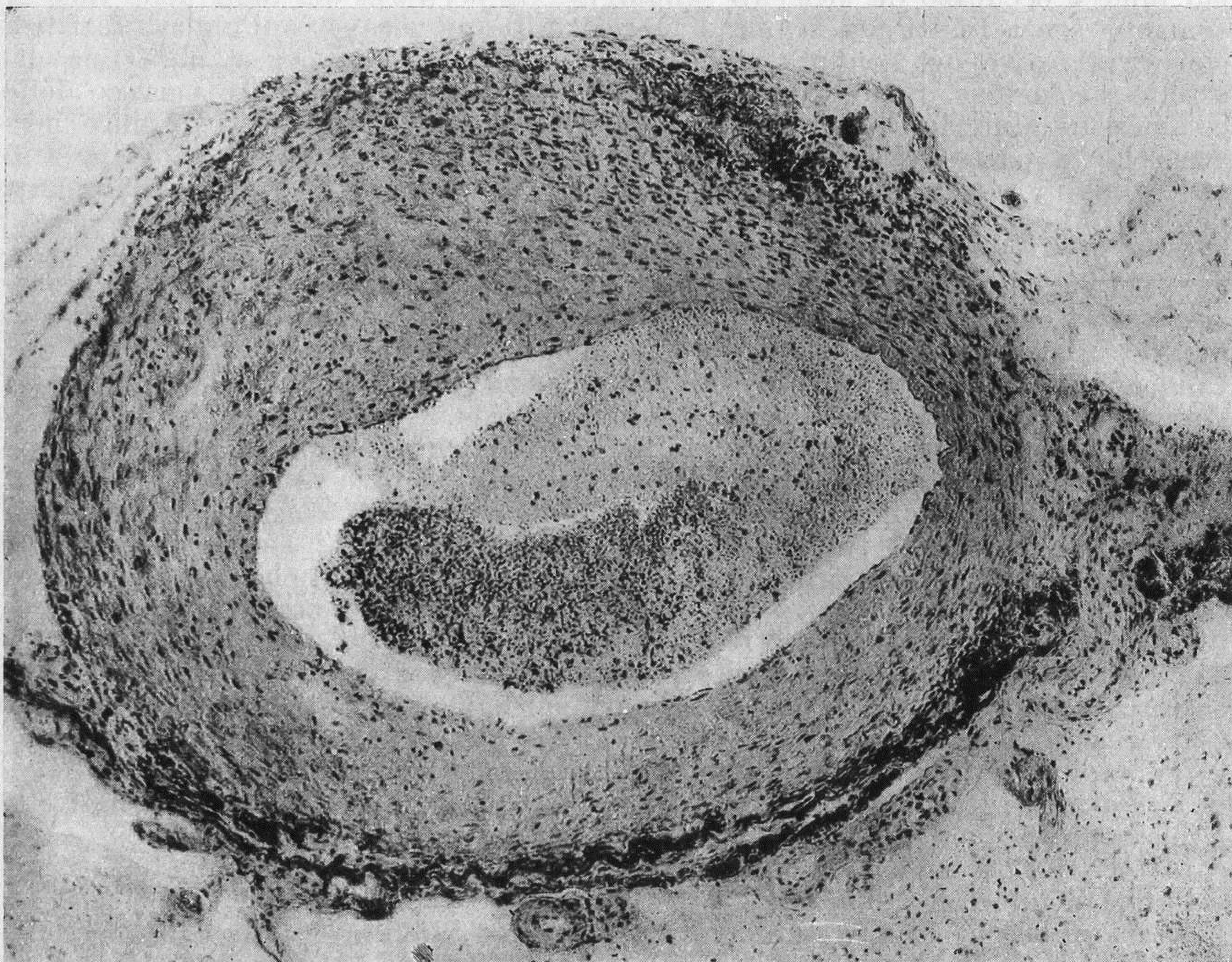


FIG. 9. — Microfotografia di un preparato dell'arteria spinalis anterior del L_3. (Colorazione alla v. Gieson. Obb. 3, ocul. 3). Si vede il cospicuo inspessimento della parete vasale, l'inspessimento e infiltrazione della pia.

in parte e compressa, ma non è invasa. Nell'insieme tutta la metà destra di questa sezione posta anteriormente al piano verticale passante per il canale centrale è di volume quasi doppio della parte omonima della metà sinistra. Anche a piccolo ingrandimento la parete del vaso ectasico si denota ispessita con la intima in parte sfaldata, la media ispessita irregolarmente, e non in modo uniforme. La sostanza grigia attorno alla parete suddetta presenta una reazione gliale cospicua. Le poche cellule nervose residuate del corno anteriore presentano notevoli fatti regressivi. Un gran numero di vasi precapillari e piccoli vasi presentano le pareti ispessite e alcuni in degenerazione jalina, ma senza infiltrati avventiziali.

In preparati allestiti con la colorazione alla toluidina si nota — a piccolo ingrandimento — che le cellule radicolari del C. A. da ambo i lati sono assai scarse e in parte degenerate. Però è evidente che le alterazioni sono inferiori a quelle riscontrate nel segmento lombare. In questi preparati si trovano cellule nervose normali vicino ad altre la cui alterazione è rappresentata dalla

omogeneizzazione del citoplasma; ed altre infine delle quali è manifesto il raggrinzamento del citoplasma ed evidenti i prolungamenti protoplasmatici.

In preparati alla Weigert-Pal (per le fibre mieliniche) (fig. 3) si nota una manifesta degenerazione del funicolo gracile la quale si estende fino alla commessura posteriore: anche questa è povera di mielina. La zona del funiculus cuneatus confinante col gracile è rarefatta, come pure l'area cornocommessurale. Nel cordone laterale si osserva una certa rarefazione ma questa non è distribuita in modo molto netto perchè corrisponde non a fasci noti ma alla parte di mezzo del cordone laterale ed è meno evidente alla periferia. Nel cordone anteriore si nota una grossolana deformazione in quanto in uno dei due lati, tutta la metà ventrale fin quasi al limite del cordone laterale è scomparsa e sostituita dalla sezione di due grosse vene, enormemente dilatate il cui lume è occupato da elementi sanguigni. La periferia dei tagli delle vene si continua senza limiti con la pia. I fasci di fibre nervose sono d'ambo i lati ben conservati salvo nei confini mediali del cordone laterale ove si nota una discreta rarefazione. Sono scomparse quasi completamente le fibre nervose delle commessure anteriore e posteriore; come pure tutto l'intreccio di fibre nervose che fa parte della colonna di Clarke. Anche le radici posteriori presentano zone di rarefazione, specie là ove sono vasi dilatati, come quelli innanzi descritti. Le radici posteriori nel loro decorso intramidollare sono degenerate e sono pure rarefatte le fibre intracornuali del corno anteriore.

Nei preparati per la glia ricavati da tutti i segmenti del midollo spinale si osserva che il citoplasma di alcune cellule gliali è molto diffuso, abbondante e finemente granuloso e presenta qua e là piccoli vacuoli. Spesso si notano alcune di queste cellule con protoplasma fuso in uno solo ma non si riscontrano veri cespi nè cellule a tipo ameboide.

Nei preparati per il grasso si nota che solo alcune cellule della C. A. hanno protoplasma carico di granuli arancione brillante, mentre ve ne sono altre completamente prive. Zolle di grasso si trovano spesso nei cordoni laterali e in numero maggiore nel funiculus gracilis di ciascun lato. Depositi di grasso si scorgono pure intorno alla media di alcuni vasi in modo che sembrano occupare lo spazio avventiziale. Nella maggior parte dei vasi non si notano tracce di degenerazione delle rispettive pareti.

Segmento cervicale del midollo (C5) — Nei preparati all'ematossilina-eosina, la pia meninge si presenta quasi normale, tranne in alcuni punti ove è lievemente ispessita ma non infiltrata. Le alterazioni di questa membrana e dei vasi sono di grado assai lieve e i vasi neoformati o sono scarsissimi o mancano del tutto, quelli esistenti sono lievemente ispessiti. A questo livello si possono riconoscere i vari gruppi di cellule nervose delle corna anteriori caratteristici del segmento. Tuttavia in alcuni gruppi il numero degli elementi cellulari è inferiore al normale.

Nei preparati alla Weigert-Pal (per le fibre mieliniche) (fig. 4) si osserva una completa degenerazione del fasciculus gracilis, l'area del quale spicca molto nettamente sul resto del cordone posteriore ben conservato, tranne una lieve rarefazione nella zona marginale della porzione più ventrale del fascicolo suddetto. Zone di rarefazione irregolare, in quanto non corrispondono alla esatta topografia di nessuno dei fasci noti, si riscontrano nel cordone laterale e in quello anteriore, specialmente nella porzione più centrale del cordone laterale ove tale rarefazione è più evidente. Anche più spiccata è la rarefazione in prossimità della sostanza grigia del corno anteriore. In ogni modo però tali zone di rarefazione sono in questo segmento meno apprezzabili che nel segmento lombare e toracico. Le fibre radicolari anteriori sono ben conservate e lo stesso dicasi di quelle posteriori e dei fasci che attraversano la base del corno posteriore. Il reticolo intracornuale è lievemente rarefatto qua e là in corrispondenza dei vasi sanguigni. Le commessure anteriore e posteriore sono bene conservate.

Nei preparati allestiti per la glia si vede come questa sia poco alterata, quantunque una discreta proliferazione gliale sia riscontrabile nei cordoni posteriori, specie in corrispondenza della fessura posteriore.

Nei preparati per il grasso, si osserva come alcune cellule nervose ne siano affatto prive, altre abbiano il citoplasma del tutto occupato dai granuli arancione. In corrispondenza del funiculus gracilis si osservano zone di grasso, però meno numerose che nei segmenti toracici.

Epicrisi.

La malattia presentata dall'infermo offre allo studio tre tappe cui corrispondono diverse risultanze obbiettive. In un primo periodo, che va dal 1920 al gennaio 1923, il paziente comincia a soffrire di dolori lombari, dapprima vaghi e remittenti che nel 1922 divengono più gravi, accompagnati da senso di debolezza negli arti inferiori e da difficoltà nell'orinare. In seguito i disturbi del malato acquistano carattere di cronicità, e lentamente, ma progressivamente, si aggravano: infatti sul finire del 1922 e all'inizio del 1923 il paziente sente aumentare l'astenia, la difficoltà nell'emettere le urine, nota che il suo arto inferiore sinistro è più flaccido e più magro del destro, e che la sua vita sessuale ha perduto ogni colore di virilità.

Così si presenta al primo esame neurologico (gennaio 1923) che può essere riassunto nei seguenti dati: ipotonia degli arti inferiori prevalente a sinistra (ove si nota ipotrofia della coscia), astenia ed atassia lieve (statica e dinamica) a carico degli arti inferiori. Riflessi profondi vivi, cremasterici e addominali presenti, lievemente dolorosa la compressione dello sciatico a sinistra. Wassermann negativa. Liquor normale. L'esame somatico generale faceva rilevare una milza grossa, alquanto dura al tatto, tipica della malaria cronica. Qui l'anamnesi e la sintomatologia parlavano evidentemente per una lesione organica la cui sede non poteva essere che nell'ultima porzione del midollo o nelle radici costituenti la cauda. Non sempre, però, specie nelle lesioni traumatiche, è facile separare una sindrome della cauda da una del corno, ma certo la precocità del disturbo vescicale parlava piuttosto per una sede midollare. D'altra parte i dolori spontanei sofferti a lungo dal paziente — anche se in principio non obbiettivati da apprezzabili disturbi della sensibilità a tipo radicolare o periferico — e la dolenzia del nervo sciatico sinistro alla compressione, facevano ritenere vi fosse la compartecipazione delle radici e del tronco dello sciatico. È da notare che a sinistra l'astenia, l'ipotrofia, l'ipotonia era maggiore e che già una lieve atassia statica e dinamica era palese in questo arto. Si doveva, quindi, logicamente inferire che la lesione colpisse la cauda ma non risparmiasse il cono.

Anzitutto andava eliminata la ipotesi di una sindrome da compressione di tale regione. In questa evenienza si sarebbe avuta dapprima una sindrome dolorosa più manifesta e secondariamente i disturbi degli sfinteri. Inoltre la sindrome radicolare sarebbe stata accompagnata da dolori non solo più gravi, ma più localizzati, con reperto obbiettivo dei disturbi della sensibilità più palesi e più costanti. Escludemmo la meningite del cono e della cauda per la negatività del reperto del Liquor e per la mancanza del dolore caratteristico alla compressione delle docce paravertebrali.

Ci sembrò, quindi, più logico ammettere un processo morboso che avesse ad un tempo preso in parte le radici e in parte l'epicono. Questo supposto diagnostico portava subito con sè l'idea di un processo di natura luetica. Certo doveva sembrare poco probabile l'ipotesi di una lesione tubercolare in quanto nè l'anamnesi nè l'esame clinico generale poteva avvalorare tale sospetto. In un soggetto giovane, invece, — anche se l'anamnesi e le prove biologiche sono negative per la lues — è facile pensare alla sifilide quando ci si trovi di fronte ad un quadro sintomatologico che parli per una lesione a carico delle radici

e del midollo spinale. E ci attenemmo appunto alla diagnosi di raliculitis luica, cui si doveva aggiungere il quadro di un'arteritis dell'epicono.

Ma nel II periodo (gennaio-giugno 1922) oltre alla inanità della cura mercuriale, che pure veniva praticata intensamente, si notava già l'aggravarsi dei sintomi subiettivi ed obbiettivi, non in estensione ma nella intensità. La sindrome era sempre caratterizzata dai seguenti complessi sintomatici: ipotrofia, astenia, ipotonia, atassia statica e dinamica degli arti inferiori, scomparsa degli achillei e dei cutanei, ipoestesia a tipo dissociato, andatura paretica e lievemente atassica.

Di fronte ad una sindrome che evidentemente parlava per una maggiore partecipazione dei cordoni posteriori era possibile pensare alla tabe, ma la mancanza di dolori caratteristici, la dolorabilità alla compressione dello sciatico, l'assenza dell'Argill-Robertson, la negatività del reperto del Liquor che anche all'inizio del male avrebbe dato le reazioni caratteristiche fecero escludere una tale ipotesi.

Tutto invece era più conciliabile con la supposizione di un tumor (glioma) che si fosse iniziato nei cordoni posteriori del segmento sacrale guadagnando poi anche parte della sostanza grigia delle corna. Disgraziatamente non fu possibile ripetere la P. L. per l'ostinato rifiuto del paziente. Certo, dubbi non pochi rimanevano sulla esattezza della diagnosi di natura e anche di sede (tumore intra- od extramidollare), perchè, se l'inizio con dolori insistenti a tipo radicolare faceva pensare alla sede iuxtamidollare del supposto tumor, d'altra parte mancava qualunque sintomo di compressione e la precocità, la insistenza e la gravità del disturbo vescicale dovevano piuttosto far orientare verso il tumor intramidollare dell'epicono.

Nel terzo periodo del male (giugno 1923-febbraio 1924) il paz. fu colpito da un nuovo grave attacco malarico. Dopo di che le sue condizioni si aggravarono per la progrediente astenia e per la ritenzione urinaria che al principio dell'inverno rese necessario l'uso del catetere biquotidiano, d'onde l'infezione urinaria che conduceva a morte il paziente con il quadro terminale di una settico-piemia. Quando egli fu riveduto le sue condizioni erano tanto gravi da non permettere un esame dettagliato e solo si potè constatare che erano scomparsi anche i riflessi rotulei. Nulla di grossolanamente dimostrabile si osservava a carico degli arti superiori e dei nervi cranici.

All'*extispicium* l'esame macroscopico e microscopico del midollo mostrò come l'orientamento diagnostico fosse errato, e mi confortarono allora le parole del Clinico di Berlino che ho riportato all'inizio di questa relazione. Sintetizzando, infatti, i risultati dell'esame istologico si può dire che due ordini di reperti vanno accuratamente distinti: alterazioni a tipo acuto, alterazioni a tipo cronico. Le prime sono l'espressione dei fatti terminali dovuti all'infezione settico-piemica (infiltrazione leucocitaria, infiltrazioni emorragiche nelle corna anteriori), le seconde sono dovute alla malattia primaria (lesioni delle meningi, delle radici, dei vasi, della sostanza grigia e bianca del midollo spinale). Prevalenti in modo caratteristico sono le alterazioni a carico delle meningi e dei vasi, ciò che era possibile vedere perfino ad occhio nudo o con l'aiuto di una semplice lente. A carico delle meningi è (ovunque) evidente la preponderanza del processo proliferativo su quello infiltrativo. Questo infatti

è rappresentato da elementi linfocitoidi che anche dove sono più abbondanti — midollo lombare — sono sparsi irregolarmente e senza uniformità. In alcuni punti — come nel cono — l'ispessimento fibroso meningeo è così cospicuo da strozzare e deformare la sostanza grigia del rispettivo segmento. La proliferazione vasale investe tutti i vasi midollari — dai rami dell'art. spinalis anterior ai vaso-corona — ed è così cospicua da dare al reperto l'impronta di una vera rarità.

Fra i vari segmenti midollari la proliferazione vasale non ha che differenze di grado ma è presente ovunque. I vasi neoformati danno luogo a bizzarre disposizioni di aggruppamento identificabili con gl'intrecci, i grovigli e le anse descritte dal Cerletti nel cervello dei senili, dei paralitici progressivi, della perniciosa malarica. Riferendoci agli studi di questo autore sulla patologia vasale nelle affezioni del sistema nervoso, ricordiamo qui come l'aumento dei vasi possa essere soltanto relativo o apparente, per affittimento del reticolo vasale (specie in corrispondenza di zone di tessuto nervoso distrutto) e reale o assoluto per vero e proprio aumento del numero dei vasi stessi. Ora quest'ultima contingenza è quella che si constatò nella maggior parte dei preparati del midollo del mio caso e l'aumento numerico assoluto è in gran parte dovuto a neoformazione a tipo aggregativo (Cerletti) di fasci vasali in contrapposto a quella a tipo reticolare. Ma esistono, specie nella sostanza grigia del rigonfiamento lombare, anche aggregati con formazione ad ansa, a trecce, a grovigli che testimonierebbero — secondo il concetto di Cerletti — dell'aumento numerico relativo. Oltre all'aumento numerico, nei vasi si notano nei miei preparati molteplici fatti i quali dimostrano come la malattia abbia colpito l'elemento vasale in modo cronico. Procedendo infatti dal segmento sacrale al cervicale, tutti i vasi dai meningei ai proprii del midollo, dai maggiori ai capillari, sono ectasici, la media e l'avventizia ispessite, l'elastica bene sviluppata e l'intima spesso proliferata fino al punto che nei piccoli vasi del rigonfiamento lombare il lume è obliterato.

Nel segmento toracico si è riscontrata un'ectasia di un vaso che raggiunge un tale grado da invadere e spostare in parte la sostanza grigia del corno anteriore di un lato.

Il carattere che predomina in queste lesioni vasali è quello di un processo lentamente progressivo, ad andamento cronico. Mentre infatti sono scarsi gli elementi infiltrativi che abbiamo notato soltanto e scarsamente nelle maglie avventiziali dei vasi, invece tutti i prodotti di disintegrazione che testimoniano di un processo cronico degenerativo ed essenzialmente distruttivo sono spiccati. La tunica media presenta quasi ovunque — specie nei segmenti lesi da più tempo (cono e rigonfiamento lombare) — degenerazione jalina e intorno all'avventizia si addensa la glia proliferata. Interessante è a questo riguardo sopratutto il comportamento e la distribuzione delle sostanze lipoidi che non sono presenti soltanto là ove esiste una maggiore distruzione di tessuto nervoso — come prodotto degli ultimi processi necrobiotici delle fibre mieliniche — ma si riscontrano nelle pareti di numerosi capillari e della sostanza grigia e della bianca.

Venendo ora a ragionare delle alterazioni dei costituenti ectodermici del midollo spinale, rileviamo anzitutto che le cellule nervose sono in grado mag-

giore o minore quasi tutte in preda a processi degenerativi. Come vedemmo per le meningi e per i vasi le lesioni cellulari vanno degradando dal basso verso l'alto, così che mentre nei segmenti lombari non è dato — ad esempio — nel corno anteriore riconoscere sempre i vari raggruppamenti proprii della regione, ciò è possibile nel cervicale. Del pari nel cervicale, vicino a cellule lese in modo grave ve ne sono altre quasi immuni o del tutto sane, nel lombare e anche nel toracico abbiamo veduto che non una cellula nervosa sì del corno anteriore come del posteriore è risparmiata.

I prodotti di disintegrazione testimoniano di queste complete e gravi lesioni delle cellule. Quasi tutte contengono ammassi grassosi, e le cellule vettrici in forma di nevroglia protoplasmatica e di corpi ameboidi, circondano gli elementi in disfacimento. Per quanto il valore biologico degli elementi ameboidi non sia ancora del tutto chiarito certo oggi si ritiene che appariscano nelle « poussées » evolutive dei processi cronici e sembra abbiano il compito di trasformare con la loro attività i prodotti degenerativi in lipoidi e in granulazioni diverse (I. Bertrand). Le alterazioni vasali molto intense spiegano in parte la malattia delle cellule nervose, ma su queste probabilmente la causa patogena ha agito direttamente, perchè il rapporto e il parallelismo fra lesioni vasali e cellulari non è intimo e costante. Difatti anche nel segmento cervicale si constatò una vera e propria atrofia dell'elemento ectodermico con diminuzione del numero delle cellule di tutto il corno anteriore, mentre le alterazioni che avevano colpito le formazioni mesodermiche sono in queste sezioni meno gravi.

Per quanto concerne le alterazioni a carico delle fibre nervose del midollo è manifesto che il processo patologico non ha risparmiato lungo i cordoni posteriori nè le fibre endogene nè quelle esogene, quantunque in queste ultime la degenerazione certamente sia più antica e più saliente che nelle prime. Il cordone posteriore presenta nei preparati alla Weigert-Pal le note della degenerazione in tutta la sua altezza dal basso all'alto, ma è evidente che il processo morboso ha colpito specialmente le fibre più lunghe, provenienti dalla parte più bassa del midollo, in quanto che mentre il fasc. gracilis è ovunque leso dal sacrale al cervicale, in quest'ultimo il cuneatus contrasta per il nero della sua lacca con le fibre lese del fascio più mediale.

Abbiamo anche veduto come tutti gli altri fasci costituenti i vari cordoni siano più o meno lesi così che il fascio piramido-laterale è manifestamente rarefatto — a sinistra più che a destra — come del pari zone di rarefazione si vedono anche nelle fibre del fascio di Gowers, nelle fibre intracornuali e le alterazioni sono più appariscenti là ove sono maggiori le alterazioni vasali. Come per le altre formazioni, i fenomeni di rarefazione delle fibre si attenuano salendo dal segmento lombare al cervicale, pur conservando gli stessi caratteri e la identica distribuzione. Anche le radici sono gravemente lese: si vide infatti come nella cauda queste fossero tutte degenerate. Si aggiungano le enormi ectasie dei vasi radicolari con proliferazione delle pareti sì da rendere assai difficili le condizioni circolatorie delle radici per chiarire come qui due fattori abbiano contribuito in modo parallelo a dare il caratteristico quadro anatomo-patologico: da una parte il processo morboso a carico dei vasi e

delle membrane spinali, dall'altra la malattia dei costituenti propri nervosi del midollo, delle cellule e delle fibre nervose del midollo.

Volendo però riportare ad un quadro anatomo-patologico noto il complesso reperto di questo midollo, fortemente leso in tutti i suoi costituenti, non si può non sentire tutta la difficoltà del compito.

Il concetto della meningo-mielite appare quasi angusto per accogliere l'insieme delle alterazioni di questo caso ove non furono risparmiate neanche le radici e che investì tutta l'altezza del midollo. Osservando con uno sguardo d'insieme, a piccolo ingrandimento, un preparato del segmento lombare colorato con il Weigert si può ritenere che si tratti di uno di quei complessi anatomopatologici caratterizzati dall'avere il punto di partenza in lesioni vasali da causa tossica, esogena, donde derivano degenerazioni secondarie, che, unite con degenerazioni primarie, danno luogo alle malattie di più sistemi di fibre endogene ed esogene, che vanno con il nome affatto generico di « affezioni pseudocombinate ». Non è possibile, alla stregua del mio caso — che si presta meno di qualunque altro — intervenire nella complessa discussione che concerne queste sindromi. Ammesse da alcuni autori come facenti parte a sè (Russel, Balten e Collier, Collins), da altri (Nonne e Bing) sono riavvicinate semplicemente a quelle che si riscontrano nella lues midollare o in altre intossicazioni là dove si formano focolai di sclerosi in diretta dipendenza con alterazioni vasali. Per rispettare, quindi, la verità clinica e quella anatomo-patologica è prudente attenersi al concetto più comprensivo di una malattia mesodermo-ectodermica del midollo spinale da una causa che tenterò fra breve di stabilire.

Scorrendo la bibliografia, ho ricercato di trarre dei criteri analogici o di identità dalla esperienza degli AA. che hanno osservato casi simili al mio. Solo un caso pubblicato da A. Thomas e I. Iumentié (v. letter.) ha fermato la mia attenzione per i caratteri clinici ed anatomo-patologici che lo ravvicinano assai a quello riferito da me.

Si trattava di un malato, che nel termine di tredici anni aveva successivamente presentato dolori con paresi atrofica degli arti inferiori, scomparsa degli achillei e rotulei ed ipotrofia a tipo radicolare. Morto di polmonite dopo che la lunga malattia si era progressivamente aggravata, ribelle a tutte le cure, il reperto macroscopico dell'autopsia fu un tumore grassoso della grandezza e forma di un piccolo uovo che dalla regione della cauda saliva fra le radici fino verso la parte inferiore del midollo, comprimendone e spostandone questa porzione. Sembrò a tutta prima che questo tumore fosse la causa di tutta la sindrome, ma poi l'esame istologico mostrava come esso fosse costituito da un deposito di cellule grassose più che da un vero tumore (lipoma-fibrolipoma). I detti autori rassomigliano questo deposito grassoso alle scariche di lipoidi che in vari processi infettivi si osservano sopratutto in rapporto con le alterazioni vascolari.

Inoltre essi poterono stabilire per la cronologia delle lesioni che quelle meningee e vascolari erano le prime in età e le altre successive, con localizzazione prevalente al cono ed al midollo lombare e degradante verso i segmenti più distali. Anzi dal reperto istologico stabilirono considerando la successione delle alterazioni quali fossero stati questi stadi cioè:

1° stadio: meningite, flebite od arterite dei vasi meningei e midollari;

2° stadio: ectasie vasali e conseguenti difficoltà circolatorie;

3° stadio: trombosi determinanti focolai di mielomalacia, emorragie con disfacimento del tessuto midollare, dovuti alla fragilità vascolare e stasi dovute alle obliterazioni del lume vasale;

4° stadio: scarica adiposa attorno a dette lesioni irritative meningo-vascolari;

5° stadio: fenomeni di compressione dovuti al tumore grassoso.

Ognuno vede che non solo clinicamente il mio caso e quello descritto da Thomas e Jumentié hanno quadri sontomatologici che si coprono a pennello, ma che vi sono perfino delle analogie istologiche. Infatti nel mio caso le lesioni meningee e vasali dovevano essere le prime in ordine di tempo. Differiscono però perchè nel caso riferito da me non tutte le lesioni nervose possono essere interpretate come secondarie alle lesioni dei vasi: quivi non esistono focolai di mielomalacia e gli infiltrati emorragici hanno qui valore di fenomeni terminali e non sono così gravi e così diffusi da avere da soli ragione del quadro istologico. Non possiamo però dal caso di Thomas e Jumentié trarre utili insegnamenti per l'etiologia e patogenesi del loro e nè anche del mio caso.

Raffrontando ora i dati clinici presentati dal mio malato con i risultati dell'esame istopatologico possiamo esattamente renderci conto dei singoli fatti. Dissi come nella sindrome clinica fossero in primo piano i sintomi a carico delle radici posteriori. L'esame anatomo-patologico ci ha mostrato come le lesioni di questa formazione fossero infatti le più gravi e le più antiche e sono in rapporto con queste i dolori, le parestesie, i disturbi obiettivi della sensibilità, l'astenia con ipotonia degli arti inferiori, l'atassia. D'altra parte è chiaro che nel midollo sacrale si siano sommate le maggiori alterazioni e vi si siano iniziate: questa la ragione della precocità, della insistenza e della gravità dei disturbi vescicali. Le lesioni radicolari e la localizzazione di queste nel midollo sacrale spiegano pure la scomparsa degli achillei. In secondo tempo, col progredire delle lesioni nei segmenti più alti del rigonfiamento lombare e poi nel toracico, vediamo a poco a poco scomparire anche i riflessi rotulei e i riflessi cremasterici e addominali. Si è pure notato come mancassero segni di vera paresi e qualunque sintomo che parlasse in favore della compartecipazione del fascio piramidale laterale (Babinski, cloni), per cui, mentre istologicamente si può ammettere che si tratti di un'affezione pseudo-combinata, certo clinicamente questa ipotesi non era ammissibile. In realtà il metodo di Weigert-Pal per le fibre ha rivelato alterazioni evidenti nel fascio piramido-laterale e nel piramidale diretto, ma non tutto il fascio era leso e, accanto a fibre decolorate ve ne erano diverse che erano rimaste illese. Erano ad ogni modo più numerose le fibre degenerate a sinistra ove l'astenia era comparsa da più lungo tempo. In complesso la malattia non ha invaso un sistema di fibre come avviene nelle classiche sindromi sistematiche, ma ha proceduto lentamente, cogliendo solo alcune fibre dei singoli fasci; e ciò spiega perchè alle alterazioni istologiche del segmento lombare non corrispondessero fatti clinici molto spiccati. Ad ogni modo la localizzazione circoscritta delle lesioni più gravi alle parti distali del midollo, che an-

che l'esame istologico ha chiaramente messo in luce, giustifica di più il mio errore diagnostico.

Ho lasciato di proposito, all'ultima parte del ragionamento epicritico, la discussione della causa etiologica di questa sindrome anatomo-clinica.

Fin da principio fu rilevato che quando si parla di processi meningomielitici ad andamento cronico si ritiene quasi sempre per quanto concerne l'etiologia che si tratti di tubercolosi o di sifilide. Per la prima ipotesi nel mio caso non parla nè la indagine clinica nè il reperto anatomo-patologico. Anche prescindendo dalla meningo-mielite consecutiva al morbo di Pott, della quale non era il caso nel nostro infermo, certo non esisteva in lui nessun altro focolaio tubercolare. Inoltre nella meningo-mielite tubercolare il quadro istologico è essenzialmente diverso: o si tratta cioè di forme nodulari — nelle quali i tubercoli sono abbondanti e voluminosi a mo' di conglomerati — o infiltrative ove essi sono più scarsi e piccoli, ma è sopratutto spiccata l'infiltrazione flogistica. Certo, in ogni caso di meningo-mielite tubercolare prevalgono le lesioni infiltrative, e fra queste le perivascoliti le quali mostrano che il virus tubercolare procede, nella sua diffusione, principalmente lungo i linfatici perivascolari, e qui provoca la formazione di accumuli linfocitari che si dispongono intorno ai vasi a guisa di manicotti (Antonelli). D'altra parte se nelle forme acute i tubercoli miliari sono scarsi e possono essere rappresentati, come nel caso di Antonelli, da soli follicoli tubercolari, in una sindrome a decorso così lungo, come nel mio caso, certo non sarebbero mancati.

È assai meno facile escludere che in questo caso si sia trattato di una meningomielite cronica luetica, quantunque alcuni fatti clinici ed istopatologici parlino in questo senso. Accennerò appena alla negatività dell'anamnesi in quanto non oseremmo darle un valore assoluto. Neppure il decorso dell'affezione poteva darci criteri differenziali. Maggiore importanza aveva il fatto della negatività della R. W. nel sangue ripetuta più volte e della negatività del liquor, quantunque quest'ultimo esame sia stato compiuto solo all'inizio del male. Anche il criterio della inefficacia della cura antiluetica non ha un valore assoluto. Bolte, ad esempio, ha riferito su due casi di mielite spastica di natura certamente luetica, assolutamente ribelle a qualunque cura specifica. Per spiegare questi casi l'autore ammette o una speciale virulenza degli spirocheti (sp. neurotropi) o una particolare vulnerabilità dei fasci lesi. Però nei casi di Bolten la R. W., positiva all'inizio del male, non divenne mai negativa anche dopo cure molto energiche. D'altra parte per l'efficacia o meno della cura ha sopratutto valore il tipo e il grado delle alterazioni anatomiche che si tenta combattere con la terapia specifica. Si avrà, ad esempio, facile ragione di un'arterite non giunta all'occlusione; mentre sopra una meningite cronica proliferativa, fibrosa, che strozza le radici e deforma il midollo, il successo terapeutico sarà certamente diverso.

Ma se difficile era stabilire le cause del processo morboso intra vitam, anche il reperto istopatologico non rende il problema più agevole perchè non abbiamo punti di riferimento netti e caratteristici che non siano quelli della meningo-mielite luetica. Gli autori sogliono anzi in genere parlare nello stesso capitolo della lues midollare di affezioni morbose midollari di diversa etiolo-

gia ma in dipendenza sempre con tossine di origine esogena che agiscono contemporaneamente su sistemi diversi di fibre, dando luogo ai quadri già accennati delle pseudocombinate o pseudosistemiche (Bing). Tali le sindromi da intossicazione saturnina cronica, diabete, da carcinomatosi, da pellagra, da nefrite cronica, da leucemia e da anemia perniciosa. La caratteristica istologica di queste malattie è data da focolai disseminati del midollo aventi punti di partenza a volte in lesioni vasali cui seguono per degenerazione ascendente e discendente le lesioni dei fasci nei quali il focolaio si trova (fasci di Goll e fascio piramidale); donde l'apparenza delle lesioni combinate, (Hoppe, Nonne, Freund, Botten-Gollier, Lichtheim, Minnich, Manne, von Noorden, Boldeker-Juliusburger, Putnam, Moxten, Goebel, Marburg, Oppenheim, Bastianelli). Però in complesso i quadri istologici di queste sindromi, anche se sono assai similari (si da non potersi diagnosticare la malattia al microscopio almeno nella sua essenza patogenetica) hanno più o meno la caratteristica che le meningi e le radici non sono lese o assai scarsamente, e che le lesioni sono a tipo prevalentemente degenerativo. Nel nostro caso, invece, oltre a trattarsi di un vero processo morboso a carico delle meningi, delle radici e del midollo, il tipo delle alterazioni è caratterizzato da una parte da fatti flogistici e dall'altra da alterazioni a carattere degenerativo.

Ciò premesso vediamo di paragonare il nostro reperto a quello della meningo-mielite luetica subacuta o cronica al quale certo più si avvicina. Nelle forme acute è sopratutto il quadro della mielomalacia quello che le caratterizza. La distinzione della meningo-mielite subacuta da quella cronica sembra alquanto artificiale perchè in realtà sono sopratutto le alterazioni vasali quelle che la caratterizzano e quanto si riscontra nel tessuto nervoso è in diretto rapporto con il numero e con il grado delle lesioni vasali. D'altra parte clinicamente possono mancare per lungo tempo i segni della lesione meningomielitica già avanzata, e comparire poi lentamente quando le lesioni croniche di obliterazione vasale giungono d'emblé alle trombosi. Ciò è ben riassunto nel pensiero di Nonne il quale osserva che « la formazione delle trombosi e la « impervietà dei vasi può mancare per diverso tempo anche quando sono gra- « vemente colpiti; in quanto che vasi non ancora colpiti o non molto colpiti « possono intervenire in modo compensatorio. Invece lo sfacelo acuto deve « avvenire quando si giunge alla trombosi di un vaso principale o quando il « numero dei vasi trombizzati è divenuto sproporzionatamente grande ». Nelle forme ad andamento più cronico la neoformazione vasale è più abbondante (Sottas) anche in zone lontane dal focolaio principale e prevalgono sopratutto le alterazioni nervose a tipo sclerotico con degenerazioni secondarie ascendenti e discendenti in rapporto con la lesione principale. Ognuno vede perciò come possa sembrare arbitrario il volere stabilire una diagnosi differenziale anatomo-patologica fra il reperto di una meningomielite cronica luetica ed il complesso istologico illustrato nel caso in esame. Se invece stabiliamo rapporti più minuti, sulla base di una indagine più completa, vediamo se esistono differenze e di qualche valore. La meningo-mielite cronica luetica è quasi sempre caratterizzata da una più o meno evidente infiltrazione gommosa e l'arterite luetica n'è l'espressione più caratteristica. Questa — per quanto possa essere considerata in vari stadi e quindi con diversi aspetti —

è sempre quella che leggiamo nelle classiche descrizioni di Benda, di Heubner, di Banti. Vanzetti (1920) sintetizzando questi vari aspetti del medesimo processo scrive: « In generale si riscontra in varia misura proliferazione dell'intima e infiltrazione granulomatosa dell'avventizia ed eventualmente della media: ora prevalgono le alterazioni a carico di quella, ora a carico di questa, ora i due processi si combinano. Si può quindi avere una forma di « arteriitis obliterans » nella quale si osserva una cospicua proliferazione del connettivo dell'intima con neoformazione di fibre elastiche, che dà luogo a nuovi strati concentrici sovrapposti e tende sempre più a limitare il lume del vaso. Se la proliferazione non si svolge uniformemente in tutto il contorno dell'arteria, ma è più forte da un lato di essa, allora il lume viene ad essere situato eccentricamente, o si ha anche la fusione di punti opposti della parete arteriosa. Il connettivo neoformato non tende alla degenerazione grassa nè alla calcificazione: la periarterite dà luogo ad una infiltrazione diffusa delle due tuniche esterne da parte di un giovane tessuto di granulazione a tipo linfocitario o ad una infiltrazione gommosa circoscritta ». Ora nel mio caso si ha l'aspetto di un processo flogistico cronico dei vasi, ma nessun accenno d'infiltrazione gommosa e non fu veduta nemmeno una di quelle cellule giganti che sono l'esponente istologico più caratteristico della gomma.

Anche raffrontando in uno sguardo d'insieme i rilievi del mio reperto con quelli che L. Girot ha recentemente indicati come caratteristici delle meningomieliti croniche luetiche vediamo come non siano essenzialmene identici. Secondo questo autore le lesioni più frequenti nei midolli sifilitici sono le seguenti:

1) aspetto cordiforme del midollo, sopratutto dorsale;

2) meningite per lo più circoscritta;

3) perivascolarite (*che non manca mai*);

4) disseminazione di focolai di sclerosi la sede e la intensità dei quali sono assai variabili;

5) assenza di qualunque simmetria delle lesioni, i limiti delle quali sono per lo più poco netti e imprecisi.

Ora nel mio caso questi caratteri dati come i più costanti e caratteristici mancano e sopratutto la distribuzione asimmetrica in focolai. Nel complesso, quindi, manca qualsiasi argomento decisivo per escludere oppure ammettere che il quadro istologico, di natura flogistica e degenerativa, descritto nel mio malato, possa riferirsi sicuramente ad un'affezione luetica del midollo. Piuttosto pare lecito ammettere che l'insieme di queste alterazioni sia molto vicino ai quadri di alcune intossicazioni croniche che agiscono contemporaneamente sul tessuto mesodermico e sull'ectodermico insieme, donde le sindromi combinate o pseudo-sistemiche ancor oggi non del tutto chiarite.

Quale può essere l'agente causale di questa malattia se i dati clinici fanno escludere la tubercolosi e la lues, mentre che il reperto anatomo-patologico se fa eliminare la prima ipotesi non è del tutto probativo per la seconda? Il malato era certamente un malarico, come dimostrava l'anamnesi e la presenza del tumore di milza caratteristico; ed ebbe una grave recidiva nel periodo che precedè l'aggravamento mortale. Egli aveva quasi sempre vissuto in zona malarica ed era uno di quei cronici delle campagne romane che

non danno peso alcuno agli attacchi febbrili, abituati come sono alla febbre recidivante. È quindi verosimile che se si deve escludere — come pare probabile — la lues, soltanto la malaria può nel mio caso essere stata la causa del male.

È vero che Ascoli afferma essere molto rare le localizzazioni spinali della malaria, eppure egli le ammette in un caso di Craig in cui si avevano disturbi della vescica e del retto, in uno di Maillot, in uno di mielite descritta da Silvestrini, in uno di Lafora e infine in uno di Ziemann. Io stesso ho pubblicato due casi di paraplegia di natura certamente malarica.

Assai di recente G. Papastrotigakis in una pubblicazione riassuntiva «La malaria del sistema nervoso», richiama l'attenzione sulle alterazioni a tipo di meningite cronica spinale da lui riscontrate in alcuni malarici cronici, caratterizzate da dolori radicolari a tipo prevalentemente lombo-sacrale e avvalorate dal reperto del Liquor, nel quale ha notàto costante linfocitosi.

D'altra parte Cerletti, studiando i cervelli dei morti di perniciosa malarica, ha illustrato la neoformazione di vasi capillari intrecciantisi in fasci più o meno grossi, in anse, grovigli, quali si riscontrano pure nelle demenze di origine luetica e anche nei senili e quali ho trovato in modo caratteristico ed abbondantissimo nel mio caso. L'autore era quasi sorpreso di questa neoformazione vasale in un processo che si svolge in tempo assai breve, ma Ascoli giustamente osserva che la «cosa non meraviglia chi riconosca che le perniciose con sintomi localizzati, per lo più non sorgono d'improvviso, ma sono spesso preparate da parecchi accessi gravi». Nel caso da me illustrato la ricca neoformazione vasale può essere giustificata dalla cronicità del processo. In ogni modo anche questo reperto conferma le grandi analogie dei reperti della malaria con quelli della lues. Ricorderò che a questo proposito C. Rubino in una pubblicazione recentissima (1924) ha iniziato degli studi atti a stabilire meglio, specialmente alla stregua delle ricerche umorali, i rapporti che intercedono fra le due infezioni, che appartengono allo stesso ceppo parassitario (protozoi).

Tali considerazioni e le precedenti se non mi permettono di affermare in modo assoluto la patogenesi della malattia da me illustrata, devono spingere ad ulteriori ricerche sulle localizzazioni nervose della malaria, che certo non sono del tutto note, ed autorizzano il medico che si trovi di fronte ad una meningo-mielite in cui la lues, la tubercolosi od altre intossicazioni non siano accertabili, a cercare anche nella malaria e forse in altri elementi tossiinfettivi l'elemento etiologico. Ove l'anamnesi e le ricerche cliniche parlino di una malaria più o meno pregressa — se anche l'ematozoo non è visibile nel sangue — il mercurio deve cedere il posto al chinino.

BIBLIOGRAFIA.

ANTONELLI G. *Meningo-mielite tubercolare*. Il Policlinico, 1912.

ASCOLI V. *La malaria*. Editrice Torinese, 1915.

BANTI. *Trattato di anatomia patologica*. Società Editr. Milanese, 1907.

BICKEL. *Mielite funicolare con sintomi bulbari e polineuritici*. Archiv f. Psych., f. L, III, fasc. 3, pag. 1106, 1914.

BOUDET. *Myélite syphilitique chez un Paludéen*. Montpellier médical, pag. 1174, 1917.

BOLTEN. *Myelitis luetica*. Neverlandsch Tijdschr voor Geneeskunke. Febbraio 1922, LXVI, 719

BERTRAND. *Les processus de désintegration nerveuse*. Masson, Paris 1923.

BING. *Les maladies nerveuses*. Ginevra, Edit. Atar, 1924.

CASSIRER. *Diagnostische Irrtühmer und deren Verhutung. Krankheiten des Rückenmarks und des peripherischen Nerven.* Thieme, Leipzig 1920.
CERLETTI U. *Nodi, trecce e grovigli vasali.* Rendiconti della R. Accademia dei Lincei, 1909.
CERLETTI U. *Nuovi dati sulla patologia dei vasi sanguigni dei centri nervosi,* ecc. Tipogr. R. Emilia, 1912.
CERLETTI U. *Die histopathologischen Veraenderungen der Hirnrinde bei Malaria perniciosa.* Histologische und histopathologische. Nissl-Arbeiten, Bd. IV, 1910.
CIUFFINI P. *Contributo clinico ed anatomo-patologico allo studio dei granulomi del midollo spinale.* Riv. di pat. nervosa e mentale, anno XV.
CIUFFINI P. *Contributo alla meningo-mielite luetica.* Policlinico, Sez. medica, 1914.
FLATAU-JACOBSON. *Anatomia patologica del sistema nervoso.* Unione Torinese, 1912.
GIORDANO G. *La sifilide del midollo spinale.* Ediz. Alterocca, Terni, 1924.
GUIZZETTI P. *Sistema nervoso.* Trattato di anatomia patologica di P. FOÀ. Editrice Torinese, 1924.
MENDEL K. und F. SELKERG. *Meningomyelitis unter Bilde eines Rückenmarkstumor.* Neur. Centralblatt, Bd. 38, 584, 1919.
MEDEA E. *Le affezioni combinate e pseudocombinate del midollo spinale.* Atti del III Congr. della Soc. Ital. di Neurologia, 1911.
MINGAZZINI G. *Anatomia clinica dei centri nervosi.* Editrice Torinese, 1913.
MODES U. *Zur Aetiologie der Funiculären Spinalerkrankung.* Zeitschr. f. d. ges. Neurol. und Psychiatr., Bd. 78, s. 291, 1922.
NONNE M. *Ueber eine akute Form von Meningomyelitis syphilitica.* Jahresvers. nordwestdtsch Psych. u. Neurol., Bremen Litz, V. 5, n. 6, XI, 1921.
NONNE M. *Syphilis und Nervensystem.* Berlin, 1924, IV Auflage.
OPPENHEIM. *Lehrbuch der Nervenkrankheiten.* Berlin 1923.
PAPASTRATIGAKIS. *Contribution à l'étude du paludisme nerveux.* Revue neurol., 1° sem. 1922, pag. 394.
ROGALSKI. *Meningo-myélite postgonococcique.* Tunisie médicale, ottobre 1912.
RUBINO C. *Sifilide e malaria. Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche,* n. 34, 1924.
SABATUCCI F. *Le paraplegie nella malaria.* Policlinico, 1920.
THOMAS e F. JUMENTIÉ. *Méningo-myélite chronique de la région lombo-sacrée.* Iconografie de la Salpêtrière, 1912, pag. 309.
VAN DRIEL B. M. *Ein Fall spastischen Spinalparal. bei Malaria tertiana.* Genecsk-Tijdschr. v Ned. Indië., 54, 217, 1914.

II.

ISTITUTO DI CLINICA DERMOSIFILOPATICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal Prof. P. L. BOSELLINI

La reazione di Sachs-Georgi nella siero-diagnosi della sifilide

per il dott. GIOVANNI LIONETTI, assistente.

Il Wassermann con la reazione che porta il suo nome, e che può ritenersi una filiazione involontaria del fenomeno di Bordet e Gengou sulla deviazione e fissazione del complemento, ha fornito alla Clinica un prezioso elemento diagnostico per l'accertamento della natura luetica di taluni processi morbosi.

In seguito molti altri continuando gli studi sierologici nel campo della sifilide, si proposero il còmpito di semplificare queste ricerche e di renderle più pratiche. Sorsero dapprima i metodi di precipitazione: Michaelis nel 1908 ottenne con gli antigeni della R. W. diluiti con acqua, precipitazione a con-

tatto con sieri sifilitici provvisti di forte attività. Di poi Klausner, col metodo dell'acqua distillata, e quasi contemporaneamente Meyer e Porges, indicarono un nuovo metodo diagnostico della sifilide, basato sul concetto di precipitazione dei sieri luetici in contatto con lipoidi puri. Perutz ed Hemann modificarono questa reazione, ed aggiungendo al siero luetico, oltre l'acqua distillata e glicocolato sodico la colesterina, resero più evidenti i risultati per formazione di fiocchi meglio visibili e più resistenti.

Altri autori inoltre si occuparono di questi studi sierologici e fra questi ricorderemo Elias, Neubauser, Salomon, Altmann, Teruuchi, Tajada, Jacobsthal, Hidaka, ecc., ma tutte le ricerche furono poi trascurate per alcuni anni ed in seguito abbandonate poichè si dimostrarono di molto inferiori alla R. W.

Nel 1917, Bruch volle riprendere gli studi e propose un nuovo metodo con l'acido nitrico, ma anche questo cadde per i risultati dubbi. L'autore allora modificò questa sua reazione e ne fece così una seconda a base di diluizione di alcool, ed infine ne propose una terza, basata sull'acido lattico. Quest'ultima si mostrò migliore.

Nel 1918 sorse la reazione di Meinicke che, per i suoi risultati, ottenne molto favore e che, con le successive modificazioni, si affermò nel campo della siero-diagnosi per la sifilide, come mezzo sussidiario ottimo della reazione Wassermann.

Meinicke basò la sua reazione sul concetto che qualsiasi siero umano flocula, se è posto in contatto di un estratto alcoolico d'organo diluito in acqua distillata e che, tale floculazione, con aggiunta successiva di soluzione fisiologica, ad adatta concentrazione, scompare nei sieri non luetici, mentre rimane immutata nei sieri luetici. A pochi mesi di distanza dalla prima comunicazione di Meinicke, Sachs rese nota, sulla *Medizinische Klinik* di Berlino, in collaborazione a Georgi, la sua nuova reazione, anche essa basata sulla floculazione. Secondo il procedimento di Sachs e Georgi, si ottiene una floculazione caratteristica dei sieri luetici, quando questi siano mescolati in determinate proporzioni con estratto alcoolico di organo colesterinizzato ed opportunamente diluito con soluzione fisiologica. Il concetto informatore della R. S. G. è conseguenza diretta di una lunga serie di osservazioni, le quali gradualmente sono venute dimostrando che, alla reazione immunitaria, presiedono fenomeni riferibili a modificazioni fisico-chimiche; difatti, la floculazione che si produce nella R. S. G. pare sia dovuta alla precipitazione delle globuline del siero, le quali, precipitando, contrarrebbero rapporti con i lipoidi dell'estratto. La colesterinizzazione esalta notevolmente l'attività degli estratti alcoolici di organi e rende ben visibile la reazione. Circa il meccanismo col quale la colesterina favorisce in misura tanto notevole il prodursi della floculazione, non si hanno nozioni precise. Secondo Sachs, la colesterina accellera ed intensifica l'alterazione delle globuline e rende più visibile la reazione.

Ma perchè la reazione Sachs dìa ottimi risultati, bisogna usare una tecnica precisa ed esatta, badando che per la riuscita ha grandissima importanza l'estratto, e perciò la preparazione e la titolazione di esso richiedono la massima cura. La R. S. G. è di facile e semplice esecuzione, e poichè ha dato in pratica ottimi risultati di specificità e di corrispondenza di fronte alla R. W., essa ancora oggi è molto usata nei Laboratori sierologici, specie tedeschi, ed

ha raggiunto così il duplice scopo teorico e pratico di meglio illuminare il meccanismo della R. W., e di offrire per la sifilide un ottimo mezzo diagnostico di incomparabile semplicità.

***

L'estratto alcoolico si può ricavare da organi diversi, come cuore di bue, di uomo, di cavia, fegato di eredolue, secondo la nota tecnica in uso per la R. W., nella proporzione di gr. 1 di organo in 5 c.c. di alcool assoluto. Uno dei suesposti organi viene liberato dal tessuto connettivo e dai vasi, indi viene spezzettato, spappolato, triturato con sabbia in un mortaio, poi viene disteso su di una lastra di vetro e disseccato a 40 gradi di calore secco, si pesta di nuovo in un mortaio questa poltiglia fino ad ottenere una polvere sottile, e ad ogni grammo di detta polvere, si aggiungono 5 gr. di alcool assoluto e si ripone il tutto in un apparecchio scuotitore per 24 ore. L'estratto così ottenuto si filtra con carta ed il filtrato viene concentrato mediante evaporazione a 35°, 40°, fino ad un quarto od un quinto del volume primitivo, successivamente viene diluito variamente con alcool assoluto, ed infine si aggiungono dosi variabili di soluzione alcoolica di colesterina all'1 % (la colesterina e l'alcool devono essere purissimi).

Secondo Sachs, l'estratto alcoolico di bue dà buoni risultati nelle seguenti proporzioni: 100 cmc. di estratto originale preparato nella proporzione di uno più cinque, 200 cmc. di alcool assoluto, 13,5 cmc. di soluzione alcoolica di colesterina all'1 %.

La miscela, però, nelle proporzioni sopradette non ha valore assoluto, potendo variare le sostanze lipoidi da organo ad organo e quindi, bisogna titolare in ogni singolo caso, sia la quantità dell'alcool da aggiungere all'estratto originale, sia la quantità di colesterina. Ottimo è l'estratto di cuore bovino preparato per la R. S. G. dalla Casa Apotheke Adler I. Hagen, oppure della Casa Behring Werke Marbug, già pronti per l'uso. Tutti questi estratti alcoolici di organi colesterinizzati, devono per la reazione, essere diluiti con soluzione fisiologica al 0,85 %, sterile e filtrata prima dell'uso per renderla limpida. Per ottenere una soluzione sicuramente sterile e di cloruro di sodio al 0,85 %, si deve in una bottiglia di vetro mettere l'acqua distillata e cloruro di sodio nella proporzione del 0.85 % e poi portare il tutto ad ebollizione sulla fiamma per mezz'ora. Siccome però con l'evaporazione, il volume diminuisce e la soluzione si concentra, allora, dopo che ha bollito, si riporta al volume primitivo ed alla proporzione del 0.85 %, aggiungendo alla soluzione tanta acqua distillata e bollita per mezz'ora in recipiente a parte, per quanta se ne evaporò con l'ebollizione. Dopo questa manovra la soluzione fisiologica deve essere filtrata. Volendo, si può per controllo, anche dosare di nuovo il cloruro sodico col comune mezzo di dosaggio (nitrato di argento e cromato di potassio). Solo così si può essere sicuri della concentrazione precisa della soluzione fisiologica, e della sua sterilità e limpidezza.

La diluizione dell'estratto va eseguita, aggiungendo a questo un uguale volume di soluzione fisiologica al 0.85 % e già preparata come innanzi. Questa soluzione deve essere aggiunta all'estratto in modo rapido e la bottiglia nella

quale è contenuta la miscela viene lievemente agitata, tenendola in posizione orizzontale. Si aggiungono infine rapidamente nella stessa bottiglia 4 parti di soluzione fisiologica, e di nuovo si riagita e si mescola bene il tutto. Il seguire questa tecnica nella diluizione ha grande importanza, poichè lo stesso Sachs e Rondoni osservarono per la R. W. che, gli estratti diluiti rapidamente, presentano una minore attività di fronte a quelli diluiti frazionatamente. Queste proporzioni vanno mantenute quando gli estratti devono essere diluiti nella proporzione di 1+5 come per quelli usati nella nostra Clinica (Apotheke Adler I. Hagen-Behring, Werke-Marbug), naturalmente le proporzioni variano quando la titolazione è differente. Gli estratti preparati poi secondo la formula di Sachs, rispondono bene alla titolazione di 1:5 o 1:6. In ogni modo sia la colesterinizzazione dell'estratto, sia la diluizione con soluzione fisiologica sono regolati dai seguenti principii:

1°) L'estratto diluito deve essere lievemente opalescente ma sicuramente limpido e trasparente.

2°) L'estratto così diluito e nella proporzione di 1/2 cmc. deve dare la R. W. positiva con sieri sicuramente positivi ed inattivati a 56° di calore.

3°) L'estratto così diluito ed in dose di 1 cmc. non deve per sè stesso inattivare il complemento, nè determinare l'emolisi di 1 cmc. di una sospensione di globuli rossi di montone al 5 % con soluzione fisiologica al 0.85 %.

4°) L'estratto diluito nella proporzione di 1/2 cmc. non deve dare floculazione alcuna, nè macroscopica, nè microscopica, con sieri inattivati a 56° di individui certamente non sifilitici, deve invece dare floculazione di vario grado con sieri inattivati a 56° di individui certamente sifilitici.

Tecnica della reazione di Sachs-Georgi.

Prima di iniziare la reazione bisogna ben sterilizzare con calore secco per mezz'ora le provette e le pipette che ci possono occorrere. Si devono inoltre scomplementare i sieri da esaminare, che devono essere freschi, separati da poco tempo dal coagulo e centrifugati fortemente, se non sono ben limpidi. La inattivazione dei sieri vien fatta tenendoli a bagno maria per mezz'ora alla temperatura di 56°, così come si fa per la R. W. Diluito così l'estratto, preparata la soluzione fisiologica, ed i sieri, si può eseguire la reazione, che consta di una prova principale e di diverse prove di controllo, procedendo nel seguente modo:

Prova principale: A cmc. 0.1 di siero da esaminare, già preparato come innanzi, si aggiungono cmc. 0.9 di soluzione fisiologica al 0.85 % preparato come fu detto, e cmc. 0.5 di soluzione di estratto alcoolico colesterinizzato diluito con soluzione fisiologica al 0.85 % nelle proporzioni volute (1 + 5 nella nostra Clinica).

Prova di controllo:

1°) Controllo dei sieri: A cmc. 0.1 di siero si aggiungono cmc. 0.9 di soluzione fisiologica, come nella prova principale, e cmc. 0.5 di soluzione di alcool assoluto diluito con coluzione fisiologica al 0.85 % nelle proporzioni identiche a quelle dell'estratto alcoolico diluito con soluzione fisiologica (1+5).

2°) Controllo della reazione e di lettura: come nella prova principale più una goccia di formalina commerciale.

3°) Controllo positivo: siero sicuramente positivo trattato come nella prova principale e nei controlli N. 1-2.

4°) Controllo negativo: Siero sicuramente negativo trattato come nella prova principale e nei controlli N. 1-2.

5°) Controllo dell'estratto: a cmc. 0.5 di soluzione di estratto alcoolico in soluzione fisiologica al 0.85 % si aggiungono cmc. 1 di soluzione fisiologica al 0.85 %.

Per essere sicuri del risultato della Reazione si possono usare più antigeni così come ho fatto io nella Clinica. Gli antigeni da me usati erano entrambi di cuore bovino ma però di Case fornitrici diverse (vedi innanzi). Entrambi gli antigeni risposero nello stesso modo. I tubi così preparati sono chiusi con turaccioli, agitati senza far produrre bolle di aria alla superficie del liquido, e messi prima per due ore in termostato a 37° e successivamente per 18-20 a temperatura d'ambiente o meglio per 24 ore in termostato. Dopo di che, ogni singolo tubo viene osservato. L'osservazione può essere fatta con una lente d'ingrandimento o meglio con l'agglutinoscopio di Kuhn e Woithe. Le reazioni fortemente positive si leggono bene anche ad occhio nudo. I sieri negativi appaiono per lo più trasparenti o appena leggermente opalescenti, i sieri positivi invece, lasciano osservare una floculazione più o meno intensa simile a quella che si osserva nelle agglutinazioni batteriche. Per giudicare i risultati ottenuti è necessario assicurarsi preventivamente della omogeneità del controllo dell'estratto, del controllo dei sieri, e della rispondenza degli altri controlli. Intorbidamenti di alto grado, pei quali possa sorgere il dubbio di una avvenuta floculazione indipendentemente dalla reazione, devono essere considerati come risultati dubbi. I risultati negativi vengono contrassegnati col segno (—), i risultati positivi a secondo della loro intensità, con i segni + ; + + ; + + + ; + + + +.

Negli anni successivi alla R. S. G. alcuni autori proposero modificazioni dirette ad aumentare sia la sensibilità che le specificità della reazione, e difatti essi consigliarono di usare siero attivo asserendo che i risultati erano migliori, Felke e Wetzell proposero di sostituire alla soluzione di colesterina in alcool, la soluzione già usata da Perutz e da Hermann per la loro reazione (glicocolato di soda gr. 2, colesterina gr. 0.4, alcool a 95° gr. 100). Wodke affermò di ottenere maggiore sensibilità della reazione adoperando dosi doppie di siero, e perciò raccomandò di allestire due serie di prove con sieri rispettivamente diluiti 1:10 e 1:5. Sachs e Georgi raccomandarono ultimamente di mantenere i tubi da saggio per 24 ore consecutive in termostato a 37°, anzichè per 2 ore in termostato a 37° e per 18-20 ore a temperatura d'ambiente. Con questo metodo vengono evitate alcune reazioni non specifiche, sulle quali richiamarono l'attenzione varii osservatori (Hauck, Eicke, Schoënfeld, Blumenthal, ecc.). Questi errori sarebbero dovuti all'influenza della bassa temperatura dell'ambiente, specialmente importante nei mesi invernali e nei paesi freddi. Altri Autori consigliarono poi di tenere i tubi di reazione a bagno maria a 37° per due o tre ore e poi 18 ore a temperatura d'ambiente, anzichè tenerli nel termostato. Altri ancora consigliarono di eseguire alla lettura dopo 2, 24, 48 ore, di permanenza nel termostato.

Io ho voluto esperimentare quasi tutti i suesposti metodi, e mi sono do-

vuto convincere che è meglio eseguire la reazione così come ho esposto innanzi nella tecnica, e di eseguire la lettura dopo 2 e 24 ore di permanenza dei tubi in termostato a 37°. Questo metodo, è il più semplice ed il più sicuro, e così si possono evitare diversi errori di diagnosi. È certo che le variazioni di temperatura possono influire sulla riuscita della reazione ed io difatti, qualche volta ho constatato risultati imprecisi dovuti all'abbassamento della temperatura a causa di guasti od interruzione di corrente elettrica del termostato.

Circa i criteri da me avuti nel valutare la reazione dirò che i sieri che apparivano chiari, trasparenti, o solo lievemente ed uniformemente opalescenti erano dichiarati negativi, quelli invece che si manifestavano con la comparsa di piccoli granuli chiari sopra fondo scuro come l'agglutinazione batterica erano dichiarati positivi. Per quanto riguarda la intensità della reazione, ho stabilito le seguenti graduazioni: debole (+) diffuso intorbidamento; media: (+ +) sospensione omogenea di piccoli fiocchi quasi puntiformi; forte: (+ + +) liquido limpido con sospensione di fiocchi bianchi; fortissima: (+ + + +) liquido limpido con pochi fiocchi sospesi e quasi tutti precipitati al fondo.

I controlli da me usati nella reazione furono cinque così come ho esposto in precedenza, ed essi nella lettura si presentano nel modo seguente:

Il controllo dei sieri (N. 1) deve rimanere limpido, trasparente o solo lievemente opalescente. Il controllo della reazione e di lettura (N. 2) deve rimanere anche esso limpido trasparente o solo lievemente opalescente con assenza completa di granuli nei sieri che daranno risultato positivo. Il controllo positivo (N. 3) deve presentare flocuzione di vario grado nel tubo della prova di reazione, deve invece presentarsi come i controlli (N. 1-2) nei tubi di controllo corrispondenti. Il controllo negativo (N. 4) deve comportarsi come i sieri negativi nella provetta nella prova di reazione, deve corrispondere ai controlli N. 1 e 2 nei tubi di controllo corrispondenti.

Il controllo dell'estratto alcoolico (N. 5) deve presentarsi limpido o solo lievemente opalescente e trasparente.

Quando i controlli non presentano questo carattere bisogna dubitare della riuscita della reazione. Il controllo con la formalina (N. 2) è stato da me applicato alla reazione di Sachs e Georgi basandomi sul concetto del controllo della reazione di Meinicke. La formalina impedisce la floculazione e così il contenuto di questa provetta di controllo non subirà modificazione alcuna e lascerà notare invece le modificazioni subìte dal contenuto della provetta di reazione principale. Questo controllo credo non sia stato usato da altri per la R. S. G., poichè dalla letteratura raccolta non mi risulta. Esso risponde ottimamente all'uso e lascia scoprire reazioni di leggerissima positività, permettendo, se si crede, anche la lettura ad occhio nudo. Difatti le provette tolte dal termostato dopo 24 ore, in quelle ove trovasi siero negativo non si noterà alcuna differenza di limpidezza o di opalescenza e trasparenza con la provetta corrispondente nella quale fu aggiunta la formalina diluita, mentre se il siero è positivo, la differenza tra la provetta della prova principale e quella della prova di controllo con formalina sarà ben evidente. La seconda, cioè il controllo, conserverà le caratteristiche che aveva al momento di essere chiusa nel termostato, la prima invece, avrà subìte le modificazioni di positività

già esposte. Sono convinto che questo controllo ha grande importanza sia per la lettura, sia per la riuscita della reazione e perciò ad esso ho dato il nome di controllo di lettura e di reazione.

La lettura dei risultati veniva da me eseguita sempre con l'agglutinoscopio, poichè questo facilita molto, ma essa può essere anche ben fatta osservando la reazione, a luce non molto intensa, davanti ad uno schermo oscuro con l'aiuto di una lente. Anche ad occhio nudo si eseguisce benissimo la lettura quando la reazione non è debole, e se poi ci serviamo del controllo con formalina, sono bene evidenti, con questa guida, anche le reazioni deboli. Io ho controllato questa lettura ed ho potuto accertarmi di non essere caduto mai in errore, osservando le reazioni prima in confronto col controllo con formalina e poi con l'agglutinoscopio. Nella reazione di Hermann e Perutz ho notato che i fiocchi, che si formano, hanno consistenza tenuissima e si disfanno con l'agitare le provette, mentre i fiocchi della reazione con l'estratto di Sachs, sono più consistenti e resistono meglio all'agitazione. Non ho mai riscontrato nella reazione autoprecipitazione nei controlli del siero. Circa il meccanismo della R. S. G., lo stesso Sachs, in collaborazione con Georgi cercò di rendere la reazione più simile possibile alla R. W., e difatti il processo che va svolgendosi al contatto dei sieri sifilitici con estratti organici nella R. S. G., è identico a quello che si svolge nella R. W. Se noi infatti nella R. W. osserviamo le provette prima di aggiungere l'indicatore (globuli di montone caricati di ambocettore) possiamo notare un lieve intorbidamento nelle provette contenenti i sieri che daranno risultati positivi, il fenomeno sarà ancora più chiaro quando per la R. W. si useranno antigeni colesterinizzati.

Per quanto riguarda la modificazione proposta da Lipp, consistente nell'eseguire la reazione di S. G. lasciando cadere in un vetro d'orologio da una pipetta una goccia di siero ed aggiungendo a questa nove gocce di soluzione fisiologica e 5 gocce di diluizione di antigene, coprendo poi il vetro d'orologio con una lastrina unta ai bordi con vaselina per impedire la evaporazione e procedendo poi con la tecnica solita, posso dire che, su 20 sieri positivi così trattati e 10 sieri negativi, ottenni risultati identici a quelli trattati col metodo usuale, meno in 2 sieri positivi nei quali ottenni risultato negativo, forse per qualche inosservato errore.

Questo metodo di Lipp, potrebbe essere utilizzato e meglio esperimentato nella pratica pediatrica, dove il siero a disposizione è di frequente scarso. Anche 30 sieri di donne gravide e puerpere furono da me trattati con la R. S. G. e controllati con la R. W., essi furono tutti negativi in ambedue le reazioni.

Ripetetti anche la R. S. G. con 50 sieri positivi vecchi già trattati, essi si mostrarono tutti meno intensamente positivi di quando erano freschi e quelli debolmente positivi si mostrarono spesso negativi.

Dalle diverse statistiche raccolgo che la percentuale di corrispondenza assoluta della R. S. G. con la R. W. va dall'85 % al 95 %, questa percentuale è salita man mano che si sono apportate migliori modificazioni e che si sono evitati molti errori di tecnica.

Sunto della reazione completa eseguita nella Clinica Dermosifilopatica.

1°) *Antigene.* — L'estratto alcoolico colesterinizzato di cuore bovino per la reazione di Sachs e Georgi, della Casa Apotheke Adler I. Hagen (titolato 1+5) viene diluito, dopo controllo di titolazione, nella proporzione di 1 cmc. + 1 cmc. di soluzione fisiologica al 0.85 %, ed aggiunto, dopo aver bene agitato, 4 cmc. di soluzione fisiologica al 0.85 % sterile e filtrata.

Si possono usare due antigeni per controllare meglio i risultati. Io come antigene di controllo ho usato quello della Casa Berhing Werke Marbug.

2°) Preparazione della diluizione di alcool (controllo): Ad 1 cmc. di alcool assoluto vengono aggiunti in un tempo, 5 cmc. di soluzione fisiologica al 0.85 %.

Specchietto della prova.

Prova	NUMERO DELLE PROVETTE					
	1	2	3	4	5	6
	Prova principale cmc.	Controllo del siero cmc.	Controllo della Reazione e di lettura cmc.	Controllo positivo cmc.	Controllo negativo cmc.	Controllo dello estratto cmc.
Siero inatt. a 56° a.b.m. . . .	0,1	0,1	0,1	Siero sicuramente positivo trattato come ai N. 1-2-3.	Siero sicuramente negativo trattato come ai N. 1-2-3.	1 -
Soluz. Fisiolog. (0,85%) . . .	0,9	0,9	0,9			0,5
Antigene (1+5)	0,5		0,5			
Diluizione di alcool (1+5) . .		0,5				
Formalina commerc.			1 goccia			

Agitare i tubi, coprirli con turaccioli, e lasciarli per 24 ore nel termostato a 37°, indi eseguire la lettura.

Con i procedimenti già esposti, trattai nella Clinica 441 sieri, controllando la R. S. G. con la R. W. e con la M. (4° mod.).

Eseguii inoltre esperimenti su 30 sieri di donne gravide e puerpere, su 50 sieri positivi e negativi vecchi già trattati, e con la modificazione proposta da Lipp, trattai 20 sieri positivi e 10 sieri negativi. Il numero totale delle reazioni da me eseguite, ascende così a 551 sieri.

I 441 sieri furono divisi così:

Sifilide ereditaria: 10 sieri; probabile sifilide ereditaria: 61 sieri; sifilide primaria: 25 sieri; sieri diversi e sifilide secondaria: sieri con W.—M.—: 146; sieri con W.+M.+: 170; sieri con W.+M.—: 3; sieri con W.—M.+: 4; sifilide terziaria: 22 sieri. Totale: 441 sieri.

I 10 sieri di sifilide ereditaria, furono tutti positivi alla R. W. ed alla R. M. mentre nella R. S. G. si ebbero 9 positività ed una reazione negativa. La reazione S. G. negativa aveva R. W. col segno (+) e R. M. col segno (+),

entrambe positive leggere. Circa poi la corrispondenza per intensità nelle tre reazioni, riporto lo specchietto seguente:

R. W.	Casi	R. S.-G.	Casi	R. M.	Casi
+ + + +	7	+ + + +	6	+ + +	6
+ + +	1	+ + +	2	+ +	3
+ +		+ +	1	+	1
+	2	+			
Totale . . .	10		9		10

I 61 sieri di probabile sifilide ereditaria dettero 12 Wassermann positive, 8 reazioni S. G. positive, 14 reazioni M. positive.

I sieri con W. M. positiva e R. S. G. negativa presentavano: 2 casi di tubercoli del Carabelli, un tubercolo del Carabelli e psoriasi, un tubercolo Carabelli ed ittiosi circoscritta. I sieri con R. M. positiva e R. W. e R. S. G. negative presentavano: 1 vitiligine, 1 tubercolo del Carabelli.

Ecco lo specchietto per la intensità corrispondente:

R. W.	Casi	R. S.-G.	Casi	R. M.	Casi
+ + + +	—	+ + + +			
+ + +	—	+ + +	2	+ + +	1
+ +	6	+ +	4	+ +	4
+	6	+	2	+	9
Totale . . .	12		8		14

I 25 sieri di sifilide primaria dettero 15 R. W. positive, 15 R. M. positive, 14 R. S. G. positive.

Si ebbe negatività nella R. S. G. in un caso di: balano postite? La reazione W. e la R. M. furono positive col segno (+). Circa la corrispondenza nelle tre reazioni riporto lo specchietto:

R. W.	Casi	R. S.-G.	Casi	R. M.	Casi
+ + + +	9	+ + + +	9		
+ + +	1	+ + +	4	+ + +	13
+ +	3	+ +	1	+ +	
+	2	+		+	2
Totale . . .	15		14		15

I 146 sieri negativi alla R. W. ed alla R. M. dettero 145 R. S. G. negative ed una positiva col segno (+) in un caso di individuo luetico da 10 anni.

I 170 sieri positivi alla R. W. ed alla R. M. dettero 166 R. S. G. positive e 4 negative. Le 4 reazioni negative appartenevano ai seguenti casi: 1 (moglie di luetico con R. W. (+) e con R. M. (+)), 1 (cheratosi palmare e plantare con R. W. (R.) e R. M (+)), 1 (sifilide secondaria con R. W. (+), e con R. M. (+)), 1 (sifilide antica senza sintomi clinici con R.W. (R.) e con R.M. (+ +).

Cito lo specchietto per la corrispondenza nelle tre reazioni:

R. W.	Casi	R. S.-G.	Casi	R. M.	Casi
+ + + +	67	+ + + +	62		
+ + +	23	+ + +	21	+ + +	117
+ +	34	+ +	46	+ +	34
+	30	+	37	+	19
r.	16				
Totale . . .	170		166		170

Su tre sieri di sifilide secondaria con R. W. positiva e con R. M. negativa la R. S. G. fu negativa in un caso e positiva in due casi. (1: sifilide secondaria, 1: ulcera 10 anni fa).

Su 4 sieri con R. W. negativi e con R. M positiva la R. S. G. fu negativa in 2 casi (sospetti di lues) e positiva in 2 casi (lues antica).

Su 32 sieri di sifilide terziaria si ebbero 19 R. W. positive, 17 R. S. G. positive, 19 R. M. positive. I due casi negativi nella R. S. G. appartenevano: (1: sifilide terziaria, 1: vitiligine dello scroto). Circa la intensità riporto lo specchietto:

R. W.	Casi	R. S.-G.	Casi	R. M.	Casi
+ + + +	9	+ + + +	11		
+ + +	3	+ + +	4	+ + +	15
+ +	4	+ +	1	+ +	3
+	1	+	1	+	1
r.	2				
Totale . . .	19		17		19

Concludendo: su 441 sieri trattati, ottenni risultati positivi nella R. W. in 229 casi, nella R. S. G. in 219 casi, nella R. M. in 232 casi.

Ecco lo specchietto:

	Sieri trattati	Risultati positivi		
		R. W.	R. S.-G.	R. M.
Sifilide ereditaria	N. 10	10	9	10
Probabile sifilide ereditaria	» 61	12	8	14
Sifilide primaria	» 25	15	14	15
R. W. negativa R. M. negativa . . .	» 146		1	
R. W. positiva R. M. positiva . . .	» 170	170	166	170
R. W. positiva R. M. negativa . . .	» 3	3	2	
R. W. negativa R. M. positiva . . .	» 4		2	4
Sifilide terziaria	» 22	19	17	19
Totale	N. 441	229	219	232

La percentuale di positività sui sieri trattati è stata la seguente: Sifilide ereditaria; su 10 sieri si ebbero 10 W. positive e 10 R. M. positive con una percentuale del 100 %, e 9 R. S. G. positive con una percentuale del 90 %.

Probabile sifilide ereditaria: su 61 sieri riferibili quasi tutti al tubercolo del Carabelli, le reazioni positive furono: 12 nella R. W. (19,6 %); 14 nella R. M. (22,9 %); 8 nella R. S. G. (12,9 %). Sifilide primaria: su 25 sieri si ebbero risultati positivi: 15 nella R. W. (60 %); 15 nella R. M. (60 %); 14 nella R. S. G. (56 %).

Sifilide secondaria e sieri diversi:

Su 146 sieri negativi alla R. W. ed alla R. M., si ebbe un risultato positivo alla R. S. G.

Su 170 sieri positivi alla R. W. ed alla R. M. si ebbero 166 R. S. G. positive (97,6 %) di corrispondenza con la R. W. e con la R. M.

Su 3 sieri con W. positiva e Meinicke negativa si ebbero due risultati positivi nella R. S. G. (66,6 %) corrispondente con la R. W.

Su 4 sieri con R. W. negativa ed R. M. positiva si ebbero due risultati positivi nella R. S. G. (50 %) corrispondente con la R. M.

Sifilide terziaria:

Su 22 sieri si ebbero 19 R. W. positive (86,3 %); 19 R. M. positive (86,3 %), 17 R. S. G. positive (77,2 %).

Risultati complessivi.

Su 441 sieri trattati, se escludiamo i 146 sieri che non avevano una diagnosi clinica certa di sifilide e che dettero tutti Wassermann e Meinicke negative nette, e 61 sieri di probabile sifilide ereditaria, con diagnosi di tuber-

colo del Carabelli, il quale, sembra che da solo non abbia importanza per la diagnosi di sifilide ereditaria, così come si dimostra dai sieri trattati, i quali dettero qualche positività nei casi in cui il tubercolo del Carabelli era accompagnato da altre distrofie dentarie o da altri segni di probabile eredolue (cicatrici raggiate degli angoli labiali), possiamo noi fare una statistica su 234 sieri che avevano diagnosi clinica certa di sifilide e così possiamo attestare che su 234 sieri si ebbero 217 R. W. positive (92,7 %); 218 R. M. positive (93,1 %); 210 R. S. G. positive (89,7 %).

Poichè questi risultati sono concordi con i risultati ottenuti dagli altri Autori e solo si potrebbe obbiettare che la R. M. ha dato una percentuale un poco più elevata della R. W., considerando che gli intorbidamenti leggeri della R. W., che qui si sono presi in considerazione, alle volte sono aspecifici, noi possiamo finalmente concludere che, su 229 R. W. con risultati positivi, la R. S. G. fu positiva 219 volte, dando così una percentuale di fronte alla positività della R. W. del 95,6 %, e che su 232 R. M. positive la reazione Sachs Georgi, ebbe 219 positive con una percentuale del 94,3 %.

CONCLUSIONI.

Dai risultati ottenuti credo di poter dimostrare che la R. S. G. dia affidamento di buona corrispondenza con la R. W., e sembra non essere inferiore a questa come specificità. Essa, sebbene è risultata meno sensibile della R. W., circa la intensità di positività, pur tuttavia in pochi casi con la R. W. positiva essa riuscì negativa. Al contrario in qualche caso ove si ebbe la R. S. G. positiva e la R. W. negativa, i risultai positivi della R. S. G., bisogna tener presente, che corrispondevano con la R. M. 4° modif.

La reazione è tanto più sensibile quanto più fresco è il siero da esaminare, e quanto maggiore è la ricchezza di anticorpi specifici contenuti nel siero. Dagli specchietti esposti il lettore potrà avere una idea ancora più esatta circa la corrispondenza della R. S. G. con la R. W. e con la R. M. (IV Modif.), e circa la maggiore o minore sensibilità della reazione nelle diverse forme di infezione di lues, e circa la corrispondenza in percentuale ottenuta sia verso i sieri esaminati, sia verso le positività ottenute con la R. W. e con la R. M. in questi sieri.

Poichè mi sono occupato di questa reazione solo esaminando sieri di individui luetici o sospetti, non posso asserire quanto vi sia di vero nei casi di positività aspecifica di reazione in malati affetti da tubercolosi polmonare, da malaria, da malattie infettive acute ed esantematiche, da lebbra e da ulcera molle.

In questi casi alcuni Autori sostengono che la R. S. G. ha dato positività aspecifiche, ma bisogna anche considerare che vi possono essere malattie in un soggetto sifilitico, e quindi bisogna essere precisi e sicuri della diagnosi, per non ottenere statistiche imperfette.

In tutti i modi io non tratterò questo argomento, poichè non ho potuto esperimentare bene, e mi atterrò ad esporre esattamente solo quanto fu da me osservato nelle mie ricerche.

È certo che la R. S. G. di fronte alla R. W. presenta vantaggi che sono rappresentati: dalla notevole riduzione del numero dei reagenti; dalla possibilità di avere sempre a disposizione l'unico reagente necessario, e non si deve infine dimenticare che la tecnica è più facile, più economica e che la reazione si eseguisce in un sol tempo.

Unico svantaggio, è rappresentato dalla lunga durata della R. S. G., svantaggio molto relativo dato che questa reazione non presenta carattere di urgenza.

La R. S. G. se non può quindi sostituire la R. W., tuttavia praticata contemporaneamente a questa, non soltanto ne conferma i risultati, ma ancora, assai di frequente, può chiarire i casi dubbi, il che in pratica è di grande importanza.

BIBLIOGRAFIA.

(1) WASSERMANN, NEISER und BRUK. Deut. med. Woch., 1906, n. 19.
(2) MICHAELIS. Berl. Klin. Woch., 1907, n. 46.
(3) SACHS und TERUUCHI. Ibid., 1907, n. 16-17-19.
(4) ELIAS NEBAUER. Progrès méd. Salomon, Wiener Klin. Woch., 1908, n. 10-14.
(5) SACHS und ALTMANN. Berl. Klin. Woch., 1908, n. 10-14.
(6) HECHT. Wiener Klin. Woch., 1908, n. 50.
(7) HERMANN und PERUTZ. Med. Klin., 1909.
(8) JACOBSTHAL. Berl. Klin. Woch., 1909.
(9) TERUUCHI und TAYADA. Wiener Klin. Woch., 1910, n. 25.
(10) SACHS. Berliner Klin. Woch., 1911, n. 46.
(11) GIORGIS. Riv. Medica, Napoli 1913.
(12) BRUK und HIDAKA. Zeits. f. Inn., Bd. VIII.
(13) SACHS. Kolloid Zeit., Bd. 24, Heft 4, p. 113.
(14) SACHS und RITZ. Zeit. f. Inn., Bd. II.
(15) SACHS. *Icap*
(16) SACHS und TERUUCHI. L. c.
(17) SACHS und RONDONI. Zeit. f. Inn., Bd. I, p. 132.
(18) SACHS und GEORGI. Medizinische Klin. Berlino 1918, n. 33.
(19) MEINICKE. Müncher med. Woch., 1919, n. 10.
(20) SACHS und GEORGI. Ibid., 1919, n. 16.
(21) *Reazione di Sachs.* Riforma medica, 1919, p. 987.
(22) HANCK. Müncher med. Woch., n. 13.
(23) REZZA. Rass. Studi psichiatrici, vol. IX, fasc. 3.
(24) MORESCHI. Haemathologica, vol. I, 1920.
(25) SACHS und GEORGI. Müncher med. Woch., 1920, n. 3.
(26) SACHS. Deut. med. Woch., 1920.
(27) Haemathologica, fasc. II, 1920, p. 222.
(28) *Sifilide e reazione Sachs.* Riforma medica, 1920, pag. 258.
(29) *Reazione Sachs-Georgi* (tecnica). Ibid., 1920, pag. 703.
(30) VELILLO e SCAMAZZONI. Giorn. Ital. malattie veneree, 1920, V.
(31) *Valore diagnostico della R. S.-G.* Riforma medica, 1920, pag. 598.
(32) *Reazione di Sachs-Georgi.* Policlinico, Sez. prat., 1920, p. 413.
(33) *Id. id.* Ibid., 1920, p. 979.
(34) *Id. id.* Ibid., 1920, p. 1107.
(35) *Id. id.* Ibid., 1920, p. 1164.
(36) *Id. id.* Pathologica, 1920, p. 58.
(37) *Id. id.* Ibidem, 1920, p. 162.
(38) *Id. id.* Ibidem, 1920, p. 235.
(39) *Id. id.* Riforma medica, 1921, p. 1166.
(40) *Id. id.* Ibid., 1921, p. 834.
(41) *Id. id.* Ibid., 1921, p. 187.
(42) *Id. id.* Pathologica, 1921, p. 85.
(43) *Id. id.* Ibid., 1921, p. 557.

(44) MEINERI. *Reazione di Sachs*. Rif. med., 1921.
(45) IZAR C. e RAPISARDI. Acc. Scienze, Catania 1922.
(46) BUSACCHI. Bull. Soc. Med., 1922.
(47) MARINI. Soc. Med.-Chir. Modena 1922.
(48) *Reazione di Sachs-Georgi*. Pathologica, 1922, p. 378.
(49) *Id. id.* Policlinico, 1921, p. 698.
(50) *Id. id.* Ibid., 1922, p. 149.
(51) Dott. TRENTI. *Confronto fra la R. W. e la R.M. con la R. S.-G.* Policlinico, 1922, p. 254.
(52) *Id. id.* Ibid., 1922, p. 1069.
(53) *Reazione di Sachs*. Rif. med., 1922, pag. 979.
(54) *Reazione di Sachs e W.* Ibid., 1922, pag. 929.
(55) *Reazione di Sachs-Georgi*. Ibid., 1922, pag. 1044.
(56) *Reazione di Meinicke e Sachs in confronto con la W.* Ibid., 1922, p. 834.
(57) *Reazione di Sachs-Georgi*. Pathologica, 1923, pag. 586.
(58) *Id. id.* Riforma medica, 1923, settembre.
(59) *Id. id.* Proc. verb. Soc. derm. e sif., 1924, p. 205.
(60) ARTOM. *Reazione di Sachs-Georgi*. Ibid., 1924, p. 190.
(61) *Reazione di Meinicke*. Ibid., 1924, p. 181.
(62) *Reazione di Sachs-Georgi*. Ibid., 1924, p. 172.
(63) *Id. id.* Riforma medica, 1924, p. 352.
(64) *Id. id.* Ibid., 1924, p. 736.
(65) *Id. id.* Ibid., 1924, p. 1142.
(66) PONTANO. *Reazione di Sachs-Georgi*. Policlinico, Sez. prat., 1924, p. 594.

III.

CLINICA DERMOSIFILOPATICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI PALERMO.
Direttore: Prof. PHILIPPSON

La M. T. R. (Reazione di Meinicke d'intorbidamento) con sieri attivi ed estratti balsamizzati

per il dott. LEOPOLDO BERETVÀS.

Questa reazione di Meinicke deriva dalla sua reazione a floculazione, come la reazione ad intorbidamento di Dold deriva dalla reazione a floculazione di Sachs-Georgi. Anche questi nuovi metodi si basano sullo stesso fatto su cui sono basati i precedenti, e cioè che delle emulsioni, fatte con estratto alcoolico di cuore, floculano in presenza di siero sifilitico. La differenza sta in quello che coi nuovi metodi si può riconoscere già l'inizio della floculazione, cioè l'intorbidamento, per cui non c'è bisogno di aspettare la formazione di fiocchi per avere il risultato della reazione, il che dura circa 24 ore, mentre adesso bastano poche ore.

Onde vedere in una emulsione che in principio è omogenea la formazione di particelle separate che finiscono poi a diventare fiocchi grossolani, non occorrono che due condizioni e cioè e luce buona e un colorito della emulsione che permette di distinguere le particelle ivi formantisi. Laddove si hanno queste condizioni, si ha già una reazione ad intorbidamento, senza che sia necessario aspettare il risultato finale dell'intorbidamento e cioè la floculazione.

Difatti noi altri, quando incominciammo a sperimentare la R. S. G. ci accorgemmo subito (1-2) di questo fatto e già dopo pochi minuti si poteva prevedere il risultato positivo di un siero, perchè l'emulsione diventò « torbida ».

Ciò avveniva però soltanto con emulsioni, preparate bensì secondo i dettami di S. e G., però con estratti più diluiti e con meno colesterina che quelli di S. G. Queste emulsioni hanno una tonalità bleu marina, mentre quelle, fatte con estratti originali di S. G. danno emulsioni grigiastre opache. Nelle nostre emulsioni qualora si prepari la formazione di fiocchi, l'insorgenza di un colorito grigiastro, che la indica si scorge subito, perchè spicca assai sul fondo bluastro, mentre nell'emulsione grigiastra non è affatto visibile.

La reazione ad intorbidamento del Dold (3-4-5) è di fatto quella di S. G., in cui viene usato l'estratto originale, però più diluito, onde evitare l'opacità grigiastra che impedisce la visione dei fiocchi in sul nascere. L'aggiunta di un tubo di controllo, in cui oltre il siero e l'emulsione vien messa una goccia di formalina, ha lo scopo d'impedire che vi avvenga la reazione. Col colorito di questa mescolanza vien poi confrontato quello che assumerà l'emulsione, dove si trova il siero a solo. Si tratta quindi di un espediente per riconoscere più facilmente il cambiamento del colorito.

Ora anche il M. (7, 8, 9, 10) ha voluto modificare il suo metodo di floculazione, per poter far visibile l'inizio della medesima. Anche il suo estratto, che serve per la sua reazione dà una emulsione molto opaca, che impedisce appunto la visione dei fiocchi in via di formazione. Giova qui dimostrare la strada percorsa dal M. prima di arrivare al suddetto metodo.

Egli in un primo tempo ha colesterinizzato i suoi estratti, preparati per le reazioni a floculazione, cioè gli « Aetherrestextrakt » del cuore di cavallo. Alla colesterinizzazione ha poi aggiunto il balsamo di Tolu per lasciare via in seguito del tutto la colesterina.

In tal modo egli è riuscito a comporre un estratto che dà una emulsione fluorescente, nella quale diventa riconoscibile l'inizio della floculazione, e cioè l'intorbidamento, in breve tempo.

La tecnica originale. I sieri vengono esaminati in istato attivo, essendo che il M. ha potuto confermare le osservazioni di Hartenfels, che cioè si possono avere intorbidamenti non specifici con sieri inattivati.

L'« aetherrestextrakt » di cuore di cavallo viene usato in due concentrazioni.

Tutte e due le concentrazioni vengono debitamente balsamizzate. Del balsamo di Tolu egli fa una soluzione alcoolica al 5 %. Per lo più adopera 1 cmc. di questa soluzione per 10 cmc. di estratto diluito.

Per fare l'emulsione, egli procede nel modo seguente:

La quantità occorrente dell'estratto concentrato e di quello più diluito si mette in un piccolo recipiente di vetro, mentre in un altro recipiente si mette la quantità corrispondente di cloruro sodico al 3 %. Essi vengono poi collocati per 10 minuti in un bagnomaria di 45°. Nel frattempo si allestiscono i tubetti e cioè per ogni siero 4, di cui ognuno conterrà 0.2 di siero. Al 2° ed al 4° tubetto si aggiunge una goccia di formalina diluita 1:5. Riscaldati i recipienti nel bagnomaria si mescola rapidamente l'estratto concentrato colla corrispondente quantità di cloruro sodico e della emulsione formatasi si aggiunge subito 1 cmc. al 1° e 2° tubo, mentre al 3° e 4° tubo si aggiunge l'emulsione preparata identicamente dell'estratto più diluito colla soluzione di cloruro sodico. Agitati tutti i tubetti, la lettura del risultato si fa, dopo averli lasciati stare

un'ora alla temperatura d'ambiente. La reazione è positiva qualora il 1° e 3° tubo in confronto col relativo controllo formalizzato « s'intorbidisse » mentre dichiara la reazione positiva dubbia, qualora ci fosse un intorbidamento debole solo coll'estratto meno concentrato.

Nella letteratura che mi sta a disposizione e che è pur troppo tutt'altro che completa, ho trovato soltanto due lavori italiani che si occupano di questa reazione.

Il Tedeschi (12) dichiara la M.T.R. leggermente più sensibile della R.W. e della D.M. specialmente nelle forme tardive, trova però una percentuale di 2.45 % di reazioni non specifiche. Però « è degno di nota il fatto che, in questa percentuale, vi sono compresi casi di malattie acute febbrili ». Conclude: « La M.T.R. è da ritenersi una utile reazione complementare della R.W., data la sua grande semplicità e può esser eseguita da qualunque medico non provvisto di laboratorio e può servire come elemento di diagnosi ».

L'Artom in 250 sieri da lui esaminati ha trovato concordanza colla R.W. in 90.4 % dei casi. Reazioni non specifiche c'erano in una percentuale talmente esigua da non menomare il valore della reazione; del resto esse si verificarono in sieri provenienti da malati affetti di affezioni febbrili acute. Trova difficile la lettura dei risultati alla luce artificiale. Studiando lo svolgersi della reazione col diffusimetro di Boudonin e Bénard ha constatato l'iniziarsi dell'intorbidamento dopo 10 minuti in sieri fortemente positivi che raggiunse il massimo dopo un'ora. Conclude che la M.T.R. significhi una notevole semplificazione della sierodiagnosi della sifilide, che però non può sostituire la R.W. « Ottima reazione di orientamento e utile controllo della R.W. ». L'estratto di Meinicke per la sua costituzione semplice risolve in parte il problema della standardizzazione degli antigeni. Egli sconsiglia però l'esecuzione della reazione da parte del medico pratico.

I francesi non hanno ancora pubblicato lavori originali sulla reazione, mentre naturalmente la letteratura tedesca se ne occupa largamente.

Iänecke (14) esaminando 1000 sieri ha avuto gli stessi risultati su sieri attivi ed inattivati. Giudica la reazione un metodo adattissimo per il controllo della R.W., la quale però dà gradazioni più fini e non deve esser abbandonata.

Elkeles (15) trova differenza tra i risultati della R.W. e quelli della M.T.R. nei sieri con debole potere reattivo e precisamente la M.T.R. ce li indica in maggior numero che non la R.W. La M.T.R. diventa prima positiva nello sviluppo di una infezione recente. Non consiglia però di abbandonare la R.W.

Hollander e Funccius (17) trovano la zona reattiva della M.T.R. più larga di quella della R.S.G. e della D.M., però non vogliono rinunciare alla R.W.

Il Seicher (18) invece dichiara il metodo superiore alla R.W., sebbene abbia avuto su 275 sieri esaminati qualche risultato non specifico.

Brucken (19) ha avuto in 217 casi di tbc. pulmonare 4 risultati positivi di cui soltanto in 1 caso non si poteva dimostrare la presenza di sifilide. Egli vede l'importanza della reazione nella sua semplicità per cui è possibile di eseguirla più frequentemente che non la R.W. Per ora non fornisce però le gradazioni fine della R.W.

Molto favorevoli sono le esperienze di Untersteiner (20) che trova la reazione semplicissima. Ha avuto in 99 % risultati concordanti colle R.W.

Pure la Richter (21) è contentissima della reazione. Nell'1.2 % dei casi ebbe M.T.R. negativa, mentre la R.W. era positiva o dubbia; grandissimo era invece il numero dei casi con R.W. negativa, mentre la M.T.R. era positiva ed erano questi precisamente casi di sifilide latente e florida. Non esita di dire che data la zona reattiva più larga della reazione, il minimo delle reazioni non specifiche, il risparmio di tempo e di spese, questa reazione è chiamata a sostituire la R.W. Senonchè vi è un *postscriptum* al lavoro in cui dopo aver esaminato 2500 sieri, arriva alla conclusione che sarà sempre vantaggioso eseguire anche la R.W. perchè ci sono dei sieri che non reagiscono in una delle sue reazioni.

Il Förtig (22) arriva pure alla conclusione di non poter rinunciare alla R.W. perchè ha avuto qualche caso di sifilide sicura in cui solo la R. W. indicava la malattia.

Il Szirmai (23) trova in base alla sua esperienza su casi di sifilide congenita, che tra i diversi metodi la M.T.R. è quella che dà i migliori risultati. Si può scoprire un maggior numero di madri sifilitiche.

Il Schilling (27) chiama la reazione il metodo per eccellenza da adoperarsi in un ospedale.

Zur Linden ha esaminato 510 sieri e non ha avuto nessun risultato non specifico. In confronto colla R.W. le due reazioni si sostituiscono all'incirca in una percentuale eguale, nei casi in cui soltanto una delle due dà risultato positivo.

Plesch e Schütt (26) trovano invece frequenti le reazioni non specifiche.

Esperienze proprie. — Ho usato estratti alcoolici di cuore di bue (1:5), tutti coll'estrazione alla temperatura dell'ambiente e nella ghiacciaia.

Il balsamo l'ho ritirato da una farmacia e ne ho fatto una soluzione al 5 %. Meinicke prospetta la possibilità che in commercio siano diverse qualità del balsamo, che non tutti andrebbero bene per la reazione; su cui io non ho altra esperienza, perchè già il primo mi ha dato buoni risultati.

Per la formalizzazione del siero nei controlli ho usato il formolo al 40 % del commercio. Consiglio di saggiare anche la diluizione più opportuna di questo.

La titolazione dell'estratto. — La titolazione di un estratto per la M.T.R. non è tanto semplice. C'è da stabilirsi:

1) la proporzione in cui l'estratto grezzo deve essere diluito con alcool;

2) la quantità del balsamo da aggiungersi;

3) la proporzione tra l'estratto balsamizzato e la soluzione di cloruro sodico;

4) il modo in cui l'emulsione va aggiunta al siero, e cioè colla massima rapidità possibile o più a rilento.

Tutti questi fattori sono naturalmente variabili e s'influiscono vicendevolmente.

Quale punto di partenza per le prove, consiglio di scegliere un estratto che va bene per la terza modificazione di Meinicke (D.M.). Se non si dispone di un tale estratto già titolato, s'incomincia la prova di un estratto, preparandone delle diluizioni, a cui si aggiunge la stessa percentuale di balsamo, e cioè 10 % e preparando di questo estratto balsamizzato l'emulsione col decuplo della soluzione di cloruro sodico.

Al fine di aver la reazione anche in sieri debolmente positivi, si tenderà ad una forte diluizione alcoolica dell'estratto, la quale però non può esser spinta troppo, altrimenti si avranno degli intorbidamenti non specifici, ai quali inclina il balsamo, se non è associato ad una certa quantità di lipoidi dell'estratto.

Trovato un optimum di diluizione alcoolica dell'estratto si passa a variare il rapporto tra estratto balsamizzato e cloruro sodico.

Riguardo alla balsamizzazione per lo più si manterrà il rapporto del 10 % all'estratto diluito. È possibile però che ci siano differenze in ciò secondo le qualità del balsamo.

Per la prova definitiva dell'estratto, io lo provo su sieri normali e su sieri di debole potere reattivo constatato nella R.W.

Per apprezzare meglio ancora le differenze fra le varie prove, io osservo il risultato non solo dopo 1 ora, ma anche dopo 24 ore.

In complesso devo dire che ciò, in cui principalmente si distinguono i diversi estratti per il loro uso nella M.T.R. è la loro opportuna diluizione alcoolica.

Per stabilire il rapporto in cui all'estratto diluito e balsamizzato deve esser aggiunto il cloruro sodico, faccio le prove seguenti.

Allestisco una serie di tubi colla stessa quantità di estratto balsamizzato e vi aggiungo quantità crescenti di cloruro sodico al 3 % p. e. nel rapporto di 1:10 fino a 1:16. Dopo 24 ore la floculazione per lo più sino alla diluizione ventupla. Le prove coi sieri faccio poi colle diluizioni, in cui c'è stata debole floculazione.

Della mescolanza dell'estratto balsamizzato colla soluzione di cloruro sodico risulta *una emulsione*.

Questa emulsione è di colore bluastro e deve entrare in reazione coi sieri con questo suo colore.

Però questa emulsione a differenza di quelle usate nella R.S.G. e nella D.M., non è stabile e lasciata a sè perde il suo colore bluastro opalescente per diventare grigio; un colore quindi, che come dicevamo, non è più adatto per il nostro scopo.

La prescrizione di Meinicke di aggiungere l'emulsione rapidamente ai sieri, trova appunto la sua ragione in questa particolarità, il che nè egli stesso, nè altri, hanno rilevato.

L'aggiunta dell'emulsione ai sieri dev'esser fatta prima che incominci ad alterarsi e cioè a intorbidirsi.

L'aggiunta della emulsione quindi ai sieri forma questo processo di addensamento della medesima. In altre parole l'emulsione deve entrare in reazione in quello stesso stato colloidale che le è conferito dalla sollecita preparazione.

È bensì vero che l'Artom insiste sulla importanza, che ha la rapidità della mescolanza per la preparazione di una buona emulsione, la quale se preparata lentamente diventa lattiginosa, talchè il fenomeno dell'intorbidamento ne vien mascherato; ma non basta la preparazione rapida dell'emulsione, è assolutamente necessaria anche l'aggiungerla sollecitamente ai sieri.

Quindi si è limitati nella quantità dell'emulsione, che si prepara per una singola prova, onde averla sempre nello stesso stato colloidale.

A me non è mai riuscito a tenerla in questo stato in un tempo maggiore di quello, che occorre per aggiungerla a soli 4 tubetti.

Preparando una maggiore quantità di emulsione il 5° tubo e gli altri successivi riceveranno emulsione più addensata, quindi in un grado colloidale meno favorevole pel reagire coi sieri. E che questo sia così, risulta dal fatto, che anche la floculazione, susseguente all'intorbidamento nei sieri positivi, diventa meno completo coll'addensarsi della emulsione. La rapida diminuzione del potere reattivo dell'emulsione risulta dall'esperimento seguente:

Si allestiscono dieci tubi con lo stesso siero sifilitico di debole potere reattivo, e cioè nel 1° tubo il siero solo, nel 2° il siero formalinizzato, nel 3° il siero solo, nel 4° il siero formalinizzato e così via. Prepariamo l'emulsione ed aggiungiamola ai dieci tubi e vedremo che l'intorbidamento di fronte al proprio controllo formalinizzato è molto meno netto negli ultimi tubi e può scemare anche completamente.

Ripetendo l'esperimento diverse volte e facendo la miscela della emulsione e la sua aggiunta ai sieri colla massima rapidità possibile si osserva un altro fatto ancora. E precisamente questo. L'intorbidamento nel 1° tubo di fronte al proprio controllo, sarà meno forte che quello nel 3° tubo di fronte al proprio controllo, mentre l'intorbidamento nei tubi successivi da capo diminuisce. Quindi anche l'esagerata rapidità può agire sul grado della reazione.

Il risultato dei miei esperimenti è stato in ultimo questo, che l'emulsione in una volta non può essere preparata che per 4 tubi, cioè per 2 sieri, coi relativi controlli. (Non ho usato due concentrazioni dell'estratto). Per ogni 4 tubi si deve quindi mettere un altro paio di recipienti contenenti l'estratto e la soluzione di cloruro sodico a bagnomaria.

Come si svolge dunque la reazione tra l'emulsione ed i sieri?

Dicevamo che l'emulsione lasciata sola diventa grigio opaca, perdendo la sua opalescenza bluastra. Ora *nella reazione col siero normale* l'emulsione conserva il suo colore bluastro al quale si aggiunge ancora una tinta individuale data dal relativo siero.

Nella reazione col siero sifilitico invece l'emulsione perde la sua opalescenza, il suo colore bluastro, secondo il grado del suo potere reattivo.

Per facilitare questa lettura serve appunto il controllo formalinizzato, in cui anche il siero sifilitico conserva l'opalescenza della emulsione. Quanto più forte è il grado di potere reattivo del siero sifilitico, tanto più diventerà il suo colorito grigio e tanto più spiccherà questo cambiamento in confronto col colorito stabile del controllo formalinizzato.

Ciò che succede ancora spesso coi sieri normali, è che il controllo formalinizzato sia meno opalescente vuol dire più grigio della prova principale, il che vuol dire, che la formalina stessa altera alquanto l'emulsione anche nella mescolanza coi sieri. Con questo naturalmente è dato in certo modo anche un limite per la sensibilità della reazione perchè il siero sifilitico deve avere un certo potere reattivo minimo per assumere un colorito grigio più spiccante dal colorito del suo controllo.

La 1ª lettura faccio dopo 10 minuti. Questo è consigliabile per la graduazione dei risultati. I sieri che danno l'intorbidamento già dopo questo tempo sono fortemente positivi, quelli che s'intorbidiscono dopo 20 minuti: posi-

tivi, e infine debolmente positivi quelli che dànno intorbidamento solo dopo un'ora.

Dopo un'ora non si possono più distinguere i sieri con forte potere reattivo medio. Dànno uguale intorbidamento di colorito lattiginoso.

Ho trovato però utile anche un'ultima lettura dopo due ore. Sieri di debolissimo potere reattivo qualche volta non si mettono in evidenza che con un po' di ritardo e sebbene in tal modo la reazione venga meno al suo compito di indicare tutti i risultati entro un'ora, essa non perde niente del suo valore.

Riguardo alla eventuale *utilizzazione della floculazione* che si ha nei sieri sifilitici successivamente all'intorbidamento, ho fatto l'esperienza che questa floculazione non è sempre specifica, perchè esaminando i tubi colla lente di ingrandimento, si vede che non vi è una omogeneità perfetta nemmeno nelle prove dei sieri normali.

L'esecuzione della reazione. — Il mio estratto N. 29 serve per la M.T.R. nella diluizione alcoolica 1:4, e balsamizzata al 10 %. Dell'estratto balsamizzato dovevo prendere 0.4 cmc. su 5 cmc. di Na Cl (3 %). Avendo da esaminare 10 sieri si allestisce per ogni siero 2 tubi, mettendo in ognuno 0.2 del siero ed aggiungendo al secondo una goccia della formalina che va bene mescolata col siero. Per i venti tubi ho bisogno di 20 cmc. di emulsione, che preparo mettendo al bagnomaria per ogni 4 tubi un recipiente con 0.4 di estratto balsamizzato e 5.0 cmc. di Na Cl (3 %), quindi 5 paia di recipienti. Prima metto i recipienti al cloruro sodico e dopo 7 minuti quelli coll'estratto balsamizzato. Dopo altri tre minuti vengono mescolati. Tutti questi recipienti vengono bene turacciolati. I recipienti coll'estratto balsamizzato metto appunto per i soli tre minuti per il fatto che all'alta temperatura del bagnomaria l'estratto evapora.

Passati quindi complessivamente dieci minuti prendo il primo paio di recipienti, faccio la mescolanza e ne metto 1 cmc. in ogni tubo. Si agita bene e si fa la lettura nella maniera e coi criteri su esposti.

È indispensabile di leggere alla luce del giorno ed eseguire per questo la reazione nei giorni invernali la mattina.

Il miglior modo per osservare il cambiamento di colorito dell'emulsione che avviene col siero sifilitico, si tiene i porta tubi dalla finestra in alto e si confronta col suo controllo; la reazione è positiva, quando il suo colore è divenuto nettamente grigio in confronto col colore bluastro del controllo.

Considerazioni teoriche. — I fatti sperimentali che formano la base di queste considerazioni sono questi in parte già menzionati.

I. *L'emulsione* adoperata per la M.T.R. *s'intorbidisce*:

1) da sola;

2) coll'aggiunta di 0,2 di NaCl fisiolog.;

3) con o senza 0,2 di NaCl fisiolog. con l'aggiunta di una goccia di formalina;

4) col siero sifilitico.

II. *L'emulsione non s'intorbidisce*:

1) col siero normale;

2) coi sieri formalinizzati, tanto normali quanto sifilitici.

III. *L'emulsione da sola* dopo un breve lasso di tempo *s'intorbidisce molto più forte che non lo fa nemmeno nelle prove coi sieri di fortissimo potere reattivo.*

IV. L'estratto non balsamizzato non dà nessuna emulsione col cloruro sodico al 3 %.

V. La soluzione alcoolica del balsamo senza estratto flocculà subito con la aggiunta del cloruro sodico.

CONCLUSIONI.

1) L'*emulsione* ed il susseguente *intorbidamento della medesima* dipendono anzi tutto *dal balsamo* invece i lipoidi dell'estratto proteggono il balsamo di fronte ad una troppo rapida azione floculante del cloruro sodico. Col tempo però nell'estratto balsamizzato anche i lipoidi dell'estratto prendono parte alla formazione dell'emulsione e nell'intorbidamento. Difatti, balsamizzando gli estratti concentrati senza una precedente diluizione alcoolica, l'aggiunta del cloruro sodico produce una emulsione torbidissima che non può servire per la reazione.

2) *Una vera reazione si svolge solamente tra siero normale e l'emulsione.* Difatti il siero normale impedisce l'intorbidamento e la floculazione dell'emulsione a cui è spontaneamente soggetta. E i sieri sifilitici quanto più debole è il loro potere reattivo tanto più impediscono l'autofloculazione. Si può immaginare che le globuline del siero normale s'insinuano con grande rapidità tra le particelle della emulsione impedendole in questa maniera d'addensarsi. La causa di questo processo potrebbe essere la carica elettrica del siero normale differente da quella dell'emulsione, mentre pel siero sifilitico sarebbe la stessa (Klopstock 6).

3) Molto più difficile è farsi un concetto su ciò che succede tra l'emulsione e i sieri formalinizzati. La formalina agisce sui sieri in modo che siero normale e sifilitico si comportano nella stessa maniera di fronte alla emulsione: l'emulsione non floccula.

Non si tratta di una azione diretta della formalina sulla emulsione, perchè la formalina da sola la fa subito floculare. Che cosa sappiamo noi della azione della formalina sui sieri?

Il Dold (4) ricorda in proposito le osservazioni di Schiff secondo le quali la formaldeide agisce sugli amino acidi metilenizzandoli e liberando dell'acqua.

Io ritengo che qui si offre un unico punto di vista per considerare tutti i fenomeni qui descritti e vorrei fissare questo punto di vista quanto segue.

L'intorbidamento spontaneo della emulsione avviene per effetto della soluzione del cloruro di sodio al 3 % che con la sua proprietà igroscopica rompe l'anello di lipoidi che circondano le particelle del balsamo mentre quest'ultimo passando dallo stato di soluzione moleculare allo stato colloidale trascina con sè anche le particelle dei lipoidi.

Se coi sieri formalinizzati non si svolge lo stesso processo, allora questo si deve all'acqua liberatasi per l'incontro della formalina coi sieri, la quale acqua diluisce anzi tutto il cloruro sodico indebolendo in questa maniera la sua azione verso il conglomerato dei lipoidi e del balsamo. L'azione energica della formalina fa sì che si comporteranno ugualmente sieri normali e sifilitici.

4) La reazione fra siero normale non formalinizzato e la emulsione potremo allora interpretare così che il siero normale indebolisce con un meccanismo identico l'azione del cloruro perdendo cioè dell'acqua dalle molecule delle sue globuline, mentre le globuline del siero sifilitico hanno fissato più fortemente secondo il loro grado di potere reattivo l'acqua della molecula globulinica e così il cloruro sodico può agire sullo estratto balsamizzato.

I risultati. — Ho esaminato 890 sieri con la M. T. R. di cui 729 con storia e stato clinico bene conosciuti su cui contemporaneamente furono eseguite anche la R. W. e la D. M. Questi casi sono:

I) 17 casi di sifiloma con adenite;
II) 17 casi di sifilide recente generalizzata;
III) 38 casi di sifilide antica con manifestazioni;
IV) 5 casi di paralisi;
V) 7 casi di tabe;
VI) 356 casi di sifilide latente;
VII) 288 casi di persone sane od affette da altre malattie.

I. Dei 17 casi di sifiloma vi erano 6 casi concordanti positivi e 4 casi concordanti negativi in tutte e tre le reazioni. In 4 casi solo la M. T. R. era positiva, negli altri tre casi una delle 3 reazioni fu negativa.

II. Dei 17 casi di sifilide recente generalizzata vi erano 13 casi concordanti positivi, mentre in un caso era negativa la M. T. R. in tre casi la D. M. Nel caso negativo con la M. T. R. le altre due reazioni erani positive.

III. Dei 38 casi di sifilide di data più o meno antica con manifestazioni in atto c'erano 27 casi concordanti positivi, 2 casi concordanti negativi. In 2 casi fu la sola M. T. R. in 1 caso la sola R. W. positiva. In 3 casi fu la sola R. W. in altri 3 casi la sola D. M. negativa.

IV. Dei 5 casi di paralisi progressiva 4 erano concordanti positivi, in 1 caso tutte e tre le reazioni erano negative.

V. Dei 7 casi di tabe vi fu 1 caso con reazioni concordanti positive, e ci furono due casi con reazioni concordanti negative. In 3 casi la sola R. W. era negativa, mentre ci fu 1 caso in cui la sola M. T. R. era positiva, le altre erano negative.

VI. Dei 356 casi di sifilide latente vi erano 178 casi concordanti negativi e 95 casi concordanti positivi; la sola M. T. R. era positiva in 35 casi la sola R. W. in 8 casi, la sola D. M. in 5 casi, mentre la sola R. W. era negativa in 29 casi, la sola D. M. in 4 casi, la sola M. T. R. in 3 casi.

VII. Di 268 sieri, provenienti da persone clinicamente non sospette di sifilide e sofferenti di altre malattie della pelle o di ulcera venerea o di blenorragia, davano concordemente reazioni negative 262 casi e reazioni positive 4 casi con la sola R. W., 2 casi nella sola M. T. R.

Riassumendo i risultati, vi è una netta superiorità della M. T. R., specialmente di fronte alla R. W. in casi di sifilide latente; più sensibile pare essere anche in casi di sifilomi, mentre nelle altre forme, specialmente di fronte alla D. M., non vi è un'apprezzabile differenza. D'altro canto si deve registrare il fatto che ci sono state reazioni negative con la D. M. ed anche con la M. T. R. in casi di sifilide recente generalizzata, mentre la R. W. era positiva in tutti i casi.

A favore della D. M. parla invece la mancanza assoluta di reazioni non specifiche.

Conclusioni. — 1) La M. T. R. è un metodo diagnostico di grandissimo valore che nella mano dell'esperto in caso di necessità può anche sostituire la R. W. Eseguita insieme con la R. W. contribuisce alla sicurezza del giudizio.

2) Non possiamo però condividere il parere del Meinicke, e cioè che la M. T. R. sia un metodo adatto per il medico pratico.

La D. M. invece, sebbene meno semplice, perchè esige un termostato ben funzionante, ci par più adatta a tale scopo, essendo essa di minore delicatezza.

Dicembre, 1924.

BIBLIOGRAFIA.

1) PHILIPPSON. *Sui nuovi metodi sierodiagnostici della sifilide.* Comunic. al VI Congr. Med. Sic., Palermo, 23 giugno 1921.
2) BERETVAS. *La sierodiagnosi della sifilide a floculazione colla terza modificazione di Meinicke e colla reazione di Sachs-Georgi.* Giorn. Ital. di Mal. Ven. e della pelle, fasc. I, 1924.
3) DOLD. *Ueber die Beziehung der Lueskomplementbindungsreaktionen zu den Luesflockungsreaktionen, Arb. ausd.* Inst. f. Exp. Terap., 1921, H. 14, p. 31.
4) ID. *Aufhebung d. Reaktionsfähigkeit luischer Sera durch Formaldehyd.* D. M. W., 1921, n. 49, p. 1485.
5) ID. *Eine weitere Vereinfachung meiner Trübungsreaktion.* D. M. W., 1922, n. 8, p. 247.
6) KLOPSTOCK. *Ueber d. Wirkungsweise d. Lipoide bei d. Serodiagnostik auf aktive Tuberkulose und der Sarodiagnostik überhaupt.* D. M. W., 1924, n. 1, p. 8.
7) MEINICKE. *Ueber Flockungs und Trübungsreaktionen bei Syphilis.* D. M. W., 1922, n. 7, S. 219.
8) ID. *Eine neue Trübungsreaktion für Syphilis.* D. M. W., 1922, n. 12, S. 384.
9) MEINICKE-GRÜN. *Trübungsreaktion auf Syphilis* (M. T. R.) *mit cholesterinfreien Balsamextrakten.* D. M. W., 1923, n. 2, S. 43.
10) ID. *Die Serodiagnose d. Syphilis in d. Hand d. praktischen Arztes.* D. M. W., 1923, n. 19, S. 605.
11) IACOBSTHAL. *Präzipitations und Flockungsreaktionen zum Luesnachweis* nel BRUCK. *Handbuch d. Serodiagnose d. Syphilis.* 2ª Ed., 1924, S. 300.
12) TEDESCHI (Bologna). *La reazione d'intorbidamento di Meiniche* (M. T. R.). XX Congr. Soc. Ital. Dermo-Sifilograf., 20 dic. 1923. Rif. Giorn. Ital. Mal. Ven. e della Pelle, vol. 65, fasc. II, p. 297.
13) ARTOM M. *La reazione d'intorbidamento nella diagnosi di sifilide.* Ibidem. Rif. come sopra, p. 306.
14) IÂNECKE. *Vergleichende Untersuchungen ueber die Ergebnisse der M. T. R. und der R. W.* D. M. W., 1923, n. 43, p. 1368.
15) ELKELES. *Ueber die Aktiomethode der M. T. R.* Med. Klin., H. 41. Rif. Münch. med. Woch., 193, n. 424, S. 1351.
16) ID. *Die Kuppenablesung d. M. T. R.* D. M. W., 1924, n. 23, S. 753.
17) HOLLÂNDER e FUNCCIUS. *Brauchbarkeit d. M. T. R. in Vergl. Zur W. R. und S. G. R.* Med. Kl., 36. Rif. D. M. W., 1923, n. 45, p. 1429.
18) DEICHER. *Weitere Versuche mit. d. cholesterinfreien Balsamextrakten nach Meinicke zur Syphilis Trübungsreaktion.* D. M. W., 1923, n. 16, p. 1441.
19) KRUCHEN. *M. T. R. und R. W.* D. M. W., 1924, n. 2, p. 48.
20) UNTERSTEINER. *Erfahrungen ueber die vereinfachte M. T. R.* D. M. W., 1924, n. 13, S. 405.
21) RICHTER. *Erfahrungen mit d. Aktiomethode der M. T. R.* D. M. W., n. 14, S. 436.
22) FORTIG. *Erfahrungen mit d. M. T. R. un aktiven Serum.* M. m. W., 1924, n. 12. Rif. D. M. W., 1924, n. 19, S. 619.
23) SZIRMAI. *Neuere serologische Untersuchungsmethoden bei Lues congenita.* H. f. Kinderheilk., 104, H. 5. Rif. D. M. W., 1924, n. 21, S. 701.
24) SCHILLING. *Die vereinfachte M. T. R. als prinzipielle Untersuchungsmethode im Krankenhaus.* D. M. W., 1924, n. 25, S. 844.
25) ZUR LINDEN. *Erfahrungen mit d. M. T. R.* D. M. W., 1924, n. 34, S. 1149.
26) PLESCH e SCHUTT. *Syphilistrübungsreaktion nach Meinicke und der Modifikation nach Hohn.* M. m. W., 1924, n. 31. Ric. D. M. W., 1924, n. 39, S. 1347.

IV.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
Prof. VITTORIO ASCOLI, direttore

Il liquido cefalo-rachidiano nella malaria.

Dott. REMO MONTELEONE, assistente.

Il Direttore della clinica, che aveva già fatto compiere dal mio collega Meldolesi (1) parecchie indagini sul liquido cefalo-rachidiano nella malaria grave, e specialmente sulla pressione di esso, mi ha incaricato di eseguire su vasta scala ricerche sistematiche.

Scopo del presente lavoro è pertanto quello di definire, sulla scorta di molteplici e metodiche indagini, i caratteri del liquido cefalo-rachidiano nelle diverse forme di malaria e, per uno stesso tipo di malaria, le modalità del liquido nelle varie fasi della malattia.

Il liquido cefalo-rachidiano è rivelatore prezioso delle modificazioni specialmente circolatorie della massa encefalo-rachidiana e dei suoi involucri. Nessuna maraviglia quindi se anche nella malaria, che di disturbi riferibili all'asse cerebro-spinale è notoriamente ricca, esso debba presumersi presentare modificazioni più o meno accentuate.

Ai disturbi nervosi è da attribuire il malessere generale che precede la comparsa degli accessi febbrili, il brivido, la cefalea, le rachialgie di intensità talora estreme, il delirio od il subdelirio che si accompagnano alle piressie: è ovvio accennare agli accidenti paralitici o convulsivi espressione di perniciosa malarica o di larvata malarica, più e più volte ricordati dagli AA. Di tali fatti risente il liquido cefalo-rachidiano ove furono non rare volte ricercate le sospettate alterazioni, ma scorrendo la letteratura esistente su tal soggetto, possiamo constatare come gli AA. si siano precipuamente preoccupati di esaminare il l. c.-r. esclusivamente in malarici perniciosi o gravi.

Pende, tra i primi osservatori, nel 1905, esaminando il liquor di cinque perniciosi, notò in un caso un colorito giallastro, ed in esso erano constatabili delle emazie; in un secondo caso un aspetto fluorescente, in tutti e cinque i casi l'esame microscopico fece risaltare pleocitosi, all'esame chimico diminuzione della cifra esponente dei cloruri.

In una perniciosa a forma meningitica, Rubino tolse un liquor limpido a forte pressione: l'esame citologico diede una forte pleocitosi-linfociti, l'esame chimico una quantità di albumina del 0.50 per mille. Linfocitosi marcata ebbe a riscontrare Flottes nel liquido cefalo-rachidiano di un malarico con meningomielite diffusa, e così pure Lafforgue in un caso di malaria con disartria e paralisi del settimo e Lortat-Jacob e Cain in una comatosa malarica.

Più tardi Genoese in dieci bambini riscontrò aumento della pressione nella maggior parte dei casi, una quantità di albumina oscillante dal 0,20 al 0,50 per mille, una quantità di cloruri superiore alla norma e variabile dall'8 all'8,50 per mille, in quattro casi di pleocitosi.

(1) Saranno pubblicate a parte.

Porot, alla puntura del rachide in una sindrome meningea malarica, ebbe liquido cefalo-rachidiano torbido, a forte pressione, con pleocitosi accentuata in prevalenza polinucleare: in altra sindrome, durante l'accesso malarico Pyszkowski notò forte pleocitosi, forse in rapporto con un versamento ematico nello speco.

Una reazione linfocitaria constatarono Lortat Jacob, Cain nella perniciosa comatosa, e Commes in sette casi di malaria con sindrome meningitica. Secondo Monnier Vinard, Paisseau, Lemaire si riscontrerebbe aumento dell'albumina con linfocitosi in un'alta percentuale di « liquores » estratti durante l'accesso malarico.

In breve: gli AA. finora si sono preoccupati delle forme di malaria con localizzazione clinica a carico del sistema nervoso imponente; nel liquido c.-r. furono oggetto di ricerca l'entità della pressione, la quantità dell'albumina, dell'urea, la reazione corpuscolare. Di regola nei malarici con reazione meningea esaminati fu constatato l'aumento della pressione, l'iperalbuminosi, percentuali alte di urea, frequenti reazioni cellulari a tipo linfocitico. All'opposto in molti casi il Walterköfer non avrebbe riscontrato alcuna alterazione.

Le nostre ricerche sono state portate su malarici con reperto parassitario nel sangue, positivo: il numero dei pazienti esplorati è stato di oltre cinquanta. Un primo gruppo comprende malarici cronici, un secondo i terzanari o quartanari nello stadio del brivido, un terzo i malati punti in pieno accesso febbrile, un quarto i p. durante la sudorazione, riservando di costituire uno speciale aggruppamento per i perniciosi osservati.

Premettiamo che con accurata valutazione dei fatti obiettivi ed anamnestici abbiamo rigorosamente esclusi tutti gli individui nei quali poteva oltre la malaria sospettarsi un'infezione luetica.

La puntura lombare fu sempre praticata stando il p. in posizione seduta, usando aghi comuni, scegliendo in genere lo spazio fra la IV-V lombare. Applicando il manometro del Claude veniva segnata l'iniziale pressione e, tolti dagli 8 ai 15 cc. di liquor, la pressione finale: con la maggior parte dei moderni ricercatori, noi abbiamo abbandonato — per l'espressione della pressione intrarachidea — la terminologia finora usata di « fuoriuscita del l. c.-r. a zampillo », « a gocce », ecc. Seguendo la larga pratica del Barré e Schrapf, di Bard, abbiamo considerato iperteso il liquido c.-r. che in posizione seduta del malato faceva raggiungere all'ago manometrico il 40 almeno. Del liquido osservavamo anzitutto l'aspetto ed il colore, ed in una parte di esso, dopo 24 ore, l'eventuale formazione di reticolo; le altre ricerche comprendono:

Il dosaggio dell' albumina, eseguito con il rachialbuminometro di Sicard.

Il dosaggio dei corpi riduttori, con il micrometodo di Bang.

La reazione di Wassermann, contemporaneamente eseguita sul siero del sangue.

La reazione al mastice, secondo la tecnica precisata dal Pisani.

L'esame citologico su preparati del sedimento colorati con il May-Grunwald. Giemsa.

Risultati:

Esaminando i singoli protocolli, ed. indicando i p. con un numero d'ordine, possiamo esporre in una prima serie di quadri sinottici le cifre riguardanti la pressione, l'aspetto, il reticolo, l'albumina, il glucosio, tenendo conto della temperatura ascellare del p. nel momento in cui era praticata la puntura.

Malaria cronica.

N.	Temperatura	Pressione		Quantità cmc.	Aspetto	Reticolo	Albumina ‰	Glucosio ‰
		Iniziale	Finale					
1	36,3	36	31	12	limpido	ass.	0,22 (*)	0,53
2	36,2	45	35	8	»	»	0,22	0,50
3	36,3	40	30	12	»	»	0,22	0,60
4	36	36	32	12	»	»	0,22	0,40
5	36,1	42	36	12	»	»	0,22	0,52

Riassunto: nella malaria cronica il liquor non mostra alterazioni nè a carico della pressione, nè dell'aspetto; non dà luogo a formazione di reticolo; albuminorachia e glicorachia oscillano nei limiti fisiologici.

Malaria acuta nel periodo del brivido.

N.	Temperatura	Pressione		Quantità cmc.	Aspetto	Reticolo	Albumina ‰	Glucosio ‰
		Iniziale	Finale					
6	37,2	53	44	10	limpido	ass.	0,22	0,86
7	37	55	40	13	»	»	0,22	0,89
8	37	40	30	10	»	»	0,22	0,75
9	37,8	34	16	8	»	»	0,22	0,92

Riassunto: nella malaria acuta, nel periodo del brivido il liquido c.-r. non dà luogo a formazione di reticolo, è limpido, acqua di rocca, l'albuminorachia è normale, nel 50 % dei casi si ha notevole aumento della pressione, quasi sempre aumento della glicorachia.

Malaria acuta nell'acme dell'accesso.

N.	Temperatura	Pressione		Quantità cmc.	Aspetto	Reticolo	Albumina ‰	Glucosio ‰
		Iniziale	Finale					
10	39,7	50	36	10	limpido	ass.	0,33	0,50
11	39,4	38	33	11	»	»	0,22	0,89
12	38,6	46	38	12	»	»	0.22	0,71
13	40.3	41	29	12	»	»	0,22	0,71
14	39;6	38	26	12	»	»	0,22	0,67
15	39	64	42	12	»	»	0,22	0,57
16	40.3	60	35	15	»	»	0,22	0,71
17	40,3	49	42	12	»	»	0,22	0,82
18	39,3	45	28	10	»	»	0,22	0,60
19	38,9	45	40	15	»	»	0,22	0,53
20	40	42	20	12	»	»	0,22	0,82
21	40,6	42	40	15	»	»	0,22	0,75
22	39	45	37	12	»	»	0,22	0,92
23	38,9	65	42	14	»	»	0,33	0,54
24	38,8	45	38	8	»	»	0,22	0,60
25	38,2	51	46	6	»	»	0,40	0,60
26	39,9	70	35	15	»	»	0,33	0,70
27	39,1	52	30	13	»	»	0,22	0,64
28	38	46	36	10	»	»	0,22	0,57
29	38,8	59	44	12	»	»	0,22	0,61
30	39.	42	36	8	»	»	0,22	0,66

(*) Nei casi nei quali la cifra dell'albumina era contenuta fra il 0.20-0.22 si è indicata quest'ultima ad evitare riporti di frazioni.

Riassumendo: nello stadio della febbre non si ha nel liquido cefalo-rachidiano dei malarici nè formazione di reticolo, nè variazioni nell'aspetto del liquido stesso; talora l'albumina è in leggero aumento, per lo più è costante l'ipertensione e l'aumento della glicorachia.

Malaria acuta nello stadio del sudore.

N.	Temperatura	Pressione		Quantità cmc.	Aspetto	Reticolo	Albumina ‰	Glucosio ‰
		Iniziale	Finale					
31	38,8	59	44	12	limpido	ass.	0,22	0,57
32	38	46	36	10	»	»	0,22	0,60
33	39,3	48	44	10	»	»	0,22	1,00
34	37,4	32	30	10	»	»	0,22	0,64
35	40,5	45	38	12	»	»	0,22	0,89

Riassumendo: nello stadio del sudore persiste in molti casi l'ipertensione mentre non si nota alcuna alterazione macroscopica o variazione della normale albuminorachia: elevato è sempre il tasso del glucosio.

Malaria acuta nell'apiressia interaccessuale.

N.	Temperatura	Pressione		Quantità cmc.	Aspetto	Reticolo	Albumina ‰	Glucosio ‰
		Iniziale	Finale					
36	Apirettico	55	29	10	limpido	ass.	0,22	0,57
37	»	47	40	13	»	»	0,33	0,71
38	»	61	45	13	»	»	0,33	1,00
39	»	44	32	8	»	»	0,22	0,60
40	»	40	25	12	»	»	0,22	0,80
41	»	45	33	15	»	»	0,22	0,80
42	»	42	34	10	»	»	0,22	0,96
43	»	40	35	10	»	»	0,22	0,75
44	»	53	38	12	»	»	0,22	0,67
45	»	37	28	12	»	»	0,22	1,00
46	»	45	35	15	»	»	0,22	0,55
47	»	36	31	12	»	»	0,22	0,53

Riassumendo: nell'intervallo che separa un accesso febbrile dall'altro, l'aumento della tensione è scarso e si nota in pochi casi; degli altri elementi nessuna modificazione dell'aspetto, non reticolo, tasso di albumina normale. Il dosaggio dei corpi riduttori, dà cifre elevate, quasi più elevate che nel periodo della piressia.

La seconda parte del lavoro riguarda il comportamento delle reazioni specifiche del liquor: la reazione di Wassermann, la mastice-reazione, l'esame citologico.

Abbiamo escluso, come già precedentemente dicemmo, i casi con anamnesi od esame obiettivo sospetti di infezione luetica in atto o latente: ci è parso

interessante porre in raffronto al reperto della reazione di Wassermann nel liquor, il risultato della stessa reazione sul siero di sangue. Per esporre i singoli risultati troppo lunga dovrebbe essere la tabella: mi limiterò perciò a stralciare tutti i casi nei quali reazioni ed esame citologico furono negativi, riferendo sui casi nei quali il reperto esula dal normale comportamento.

N.	Reazione di Wassermann		Reazione-mastice	Esame citologico
	nel sangue	nel l.c.r.		
4	positiva comp. . . .	negativa	negativa	negat vo
9	negativa	»	»	qualche emazia
10	positiva comp. . . .	»	»	negativo
15	positiva comp. . . .	»	»	rare emazie
18	positiva comp. . . .	»	»	alcuni linfociti
20	negativa	»	»	rarissime emazie
22	negativa	»	»	rari linfociti
28	positiva comp. . . .	»	»	negativo
29	positiva comp. . . .	»	»	emazie, alcuni linf.
32	positiva	»	»	negativo
40	negativa	»	»	rare emazie
49	negativa	»	»	qualche linfocito
50	negativa	»	»	emazie, alcuni linfociti

Riassumendo: delle ricerche cito-biologiche praticate nel l. c.-r. dei malarici la reazione di Wassermann è stata costantemente negativa e tale si è mostrata anche in questi pazienti nei quali la deviazione del complemento è stata positiva — cosa notoriamente frequente nei malarici con parassiti in circolo — nel siero del sangue. Ugualmente la reazione del mastice non ci ha dato mai reazioni positive.

All'esame citologico è un reperto frequente la presenza di emazie: tale reperto si può senz'altro attribuire ad emorragie anche microscopiche causate dall'ago ai capillari dei tessuti che esso attraversa per giungere allo speco; ci è stato possibile osservare talora un numero mai elevato di linfociti, di regola l'esame del centrifugato non ci ha mostrato mai elementi morfologici.

Un cenno particolare merita l'esame del l. c.-r. estratto in tre casi di perniciosa malarica.

In un primo caso si trattava di terzana maligna: la perniciosità era rappresentata da sintomi cerebrali gravi; delirio violento, vomito ripetuto, iperpiressia. L'esame del l. c.-r. diede, oltre i normali altri componenti, una pressione iniziale di 41 scesa a 29 dopo l'estrazione di cc. 12 di liquido, una glicorachia di 0.71, un esame citologico negativo per elementi corpuscolati.

Un secondo caso riguardava una guardia municipale di Ostia portata in Clinica in coma con 37,3 di temperatura: nei due giorni susseguenti mostrò un'afasia sensoriale tipica. La puntura lombare praticata subito dopo l'ingresso, diede i seguenti risultati:

Pressione al Claude: iniziale 27; dopo l'estrazione di cc. 12 di l. c.-r., 19; non formazione di reticolo, liquido acqua di roccia, albumina 0,56 per mille;

glicosio 0,46 per mille; negativa la reazione di Wassermann, la reazione al mastice. All'esame citologico: linfocitosi marcata, qualche emazia.

Il terzo paziente aveva contratto una terzana maligna nei pressi dell'Aniene: all'ingresso in Clinica, subcosciente, aveva una temperatura di 40,6, con agitazione, delirio, cefalea violenta, di tanto in tanto vomito. L'esame del l. c.-r. di questo malato diede il reperto seguente:

Pressione iniziale 59, finale 43. Negative tutte le reazioni e l'esame citologico; albumina minore del 0,22; glicorachia del 0,71.

Vale a dire che su tre casi di perniciosa, in uno l'esame citologico ha mostrato netta pleocitosi e contemporaneamente aumento del tasso di albumina; in due netta ipertensione ed iperglicorachia, in quello la temperatura ascendeva a 37,3, in questi ad oltre 40°.

L'analisi di un così gran numero di dati ci permette di concludere che nella malaria il liquido cefalo-rachidiano risente dell'infezione in modo marcatamente differente nelle diverse fasi dell'infezione stessa.

Ci sembra inutile insistere sui caratteri del l. c.-r. nelle forme apirettiche di malaria cronica: il l. c.-r. è in esse perfettamente normale: nè alterazione fisica, nè chimico-istologica abbiamo in esso ritrovato.

Nelle forme di malaria acuta le alterazioni sono uniformi qualunque sia il tipo febbrile preso in esame: se differenze vi sono, esse sono da notare a seconda dello stadio dell'accesso malarico nel quale viene praticata la puntura.

Ed anzitutto in nessun caso, in nessun momento abbiamo notato alterazioni dell'aspetto, del colore; mai formazione di reticolo, nè massiva coagulazione. La prima modificazione di interesse, si ha a carico della pressione: le esatte misurazioni ci dicono che essa senza dubbio procede di pari passo con la temperatura, onde con l'innalzarsi di questa l'ipertensione si accentua: col cessare della febbre la pressione si abbassa, non raramente persistendo alta anche nel periodo di apiressia interaccessuale.

La quantità dell'albumina quasi sempre oscilla nelle cifre che gli AA. danno come fisiologiche: un aumento di essa può verificarsi — e su ciò le ricerche dei diversi AA. sono concordanti — nei casi di malaria a tipo pernicioso, senza per altro costituire la regola. Reperto interessante è l'aumento della quantità dei corpi riduttori, aumento che è stato da noi constatato essere costante durante l'accesso malarico: si può dire che l'iperglicorachia sia il primo indice dell'alterazione del liquor a comparire, il più tenace a permanere, nonchè il più frequente: l'intensità della glicorachia è tale che in non rari casi, la quantità del glicosio raggiunge e supera l'uno per mille. Come l'ipertensione anche la glicorachia scompare non appena il chinino tronca l'evoluzione parassitaria.

La reazione del mastice non ci svelò alterazioni nel l. stesso; così pure la reazione di Wassermann è stata sempre negativa; è interessante il fatto della negatività di questa prova anche quando essa abbia dato risultato positivo con il siero del sangue del malato stesso, immune da lues.

Nell'esame citologico — non teniamo conto delle emazie che ove più ove meno numerose, vengono spesse volte rinvenute — reperto morboso importante

è la pleccitosi linfocitaria: a malgrado però l'accurata osservazione, nei nostri casi ha costituito un fatto piuttoso raro.

In complesso la sindrome umorale del liquido cefalo-rachidiano, negativa nella malaria cronica, è nella malaria acuta rappresentata dagli elementi seguenti:

1) l'ipertensione;

2) l'aumento della glicorachia.

Ad essi, in speciali forme dell'infezione, si aggiungono o si sostituiscono:

3) l'iperalbuminosi;

4) la linfocitosi.

È dunque la sindrome tipica della congestione vascolare, congestione dei plessi coroidei, congestione dei vasi meningei, quella che caratterizza il l. c.-r. dei malarici: non di meningiti, quindi, malariche dovremo nel singolo caso parlare, ma di sindrome meningea in malarici, di sintomatologia meningea in diretto rapporto, per lo più, con l'iperpiressia, obiettivabile « in vivo » con l'esame del liquore ed « in morte » con l'iniezione vasale meningea.

LETTERATURA.

Ascoli Vittorio. *Trattato sulla malaria.* Utet, 1915.

Barillon. *Méningisme; états méningés; méningite dans le paludisme aigu.* Paris médical, 1918.

Barré e Schrapf. *Pression normale du l. c.-r.* Presse médicale, 1920, n. 61.

Benhamour, Jahier, Barthélemy. *Azotémie et paludisme.* Presse méd., 1921.

Chavigny. *Complications nerveuses et mentales du paludisme.* Revue neurologique, 1912

Commes. *Le méningo-paludisme.* Bull. Soc. Path. Ex., 1918.

De Massary, Tockmann. *Paludisme avec reaction méningée violente simulant la méningite cérébro-spinale.* Bull. de la Soc. méd. des hôp. de Paris, 1917

Dumolard, Aubry, Trollard. *Complications nerveuses du paludisme.* Revue neurologique, 1912.

Durck. *Die Veranderungen des Zentralnervensystems bei komatosen Malaria.* Aerztl-Verein zu München, 1919.

Flottes. *Meningomielite diffusa malarica.* Bull. méd. d'Algérie, 1910.

Genoese G. *Il l. c.-r. nella malaria dei lambini.* Il Policlinico, Sez. prat., 1919.

Grénet. *Deux cas de paludisme avec ictère et reaction méningée.* Presse médicale, 1916.

Lavéran A. *Traité du paludisme.* Paris.

Lortat, Jacob e Cain. *Coma paludéen avec réaction méningée lymphocytaire.* Bull. de la Soc. méd. des hôp. de Paris, 1909.

Manson Patrick. *Malattie dei climi caldi.* Soc. editr. lombarda, 1911.

Marchiafava e Bignami. *Trattato sulla malaria.*

Moinier-Vinard, Paisseau, Lemaire. *Cytologie du l. c.-r. au cours de l'accès paludien.* Bull. de la Soc. méd. des hôp. de Paris, 1917.

Paisseau-Hutinel. *Méningite palustre.* Ibid., 1918.

Pende N. *Il l. c.-r. in alcuni casi di perniciosa malarica.* Il Policlinico, 1906.

Pisani. *Le reazioni del mastice.* Il Policlinico.

Porot. *Quelques cas de méningite paludienne.* Bull. de la Soc. méd. de Paris, 1920.

Id. *Etats méningés et paludisme.* Tunisie médicale, 1921.

Pyszkowski. *Zur Klinik der Malaria.* Deuts. Arch. f. Klin. Med., 1917, Bd. 123.

Rubino. *Perniciosa a forma meningitica con linfocitosi nel l. c.-r.* Rivista Ospitaliera, 1913.

Schiassi F. *La malaria e le sue forme atipiche.* Bologna, 1923.

Vitello G. *Sindrome meningitica nella perniciosa malarica.* Policlinico, Sez. prat., 1909.

Walterhoefer. *Malaria und deren Komplicationen bei Kriegsteilnehmern.* Berliner klin. Woch., 1917.

Zuccarelli. *Paludisme aigu et complications méningitiques.* Bull. Soc. Path. Ext., 1912.

Anno XXXII Roma, 1° Ottobre 1925 Vol. XXXII-M (fasc. 10)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI
Clinico Medico di Roma

SOMMARIO

Il Policlinico *fa parte dell'Associazione internazionale della stampa, ne segue le norme. Pubblica in fine d'ogni memoria un breve* sunto *o* le conclusioni *scritte dall'autore.*

LAVORI ORIGINALI

I.

ISTITUTO DI FISIOLOGIA DELLA R. UNIVERSITÀ DI BOLOGNA
diretto dal prof. sen. P. ALBERTONI

Sul significato biologico della colesterina

per il dott. GIUSEPPE BORGATTI (*).

I. — INTRODUZIONE.

Queste ricerche hanno lo scopo di portare un contributo alla conoscenza del significato biologico della colesterina.

Hanno per oggetto: 1) Le variazioni della colesterina del sangue e dei globuli rossi e globuli bianchi nell'intossicazione da alcool metilico. 2) Le variazioni della colesterina del sangue e dei globuli rossi e globuli bianchi nell'intossicazione da acetone. 3) Il comportamento della colesterina del fegato nell'autolisi epatica. 4) Il comportamento della colesterina biliare per la somministrazione di alimenti ricchi di colesterina. 5) I rapporti fra colesterina del sangue e colesterina del fegato.

(*) Questo lavoro ha ottenuto dalla Facoltà Medica di Bologna il premio Vitt. Em. per l'anno 1924.

*
* *

Per il dosaggio della colesterina ho usato il metodo colorimetrico di Autenrieth e Funck (1) (Chloroformethode) e il colorimetro Autenriet-Könisberger per la titolazione.

Il metodo di Autenrieth e Funck si basa sulla reazione del Liebermann e Burchard. Per essa una soluzione cloroformica di colesterina trattata con anidride acetica e con poco acido solforico concentrato, posta in acqua calda alla temperatura dai 37° ai 32° C., messa all'oscuro dopo 15' assume una colorazione verde; l'intensità del colore (essendo fisse la quantità della soluzione cloroformica di colesterina, la quantità di anidride acetica e di acido solforico, la temperatura dell'acqua ambiente) dipende dalla quantità di colesterina.

Autenrieth e Funck, dopo avere saponificato la sostanza da cui estrarre la colesterina, ponendola a bagnomaria bollente per due ore insieme a una soluzione di KOH al 25 %, estraggono agitando con 5 porzioni di cloroformio (di cmc. 25 la prima a cmc. 20 le successive). Depurano quindi con solfato di sodio anidro (g 5-10) le soluzioni cloroformiche riunite in un matraccino da cmc. 100, per togliere l'acqua che eventualmente si trovasse nella soluzione cloroformica intorbidandola.

Portano quindi con nuovo cloroformio la soluzione a 100 cmc., e su questa, previamente filtrata, eseguono il dosaggio, prendendo cmc. 5 della soluzione cloroformica, cmc. 2 di anidride acetica, cmc. 0.1 di acido solforico concentrato.

II. — Variazioni della colesterina del sangue e del numero dei globuli rossi e dei globuli bianchi nell'intossicazione da alcool metilico.

Ducceschi (2) sperimentando su cani trattati per vario tempo con alcool etilico, Benatti (3) su cani con alcool amilico, Ducceschi e Barilari (4) nelle osservazioni su individui dediti all'alcool, trovarono costantemente aumentata la colesterina del sangue.

Io ho sperimentato su cani somministrando loro alcool metilico che non è un alcool da fermentazione.

Contrariamente ai fenomeni provocati dall'alcool etilico (Ducceschi) ed amilico (Benatti), e, come si vedrà, dall'acetone, l'alcool metilico produce nella somministrazione prolungata una forma di deperimento consistente principalmente in tristezza profonda ed invincibile dell'animale, tendenza alla suppurazione delle ferite operatorie e casuali, e talvolta tendenza alla diminuzione del peso e dell'appetito. Tale stato si determina dopo la 4ª-5ª somministrazione di alcool, e costringe a molte cautele nella continuazione dell'esperienza, perchè la diminuita resistenza organica dell'animale rende facile la sua morte per una causa intercorrente qualsiasi. Per dosi singole si hanno fatti prevalentemente di depressione, sempre più spiccati man mano che si procede nell'esperimento; i fatti di eccitazione motoria sono ben evidenti (e qualche volta prevalgono) solo per le prime somministrazioni. Sospendendo l'esperimento, l'animale si rimette in breve tempo. Per le singole dosi dell'alcool amilico e dell'acetone si osservano facilmente fatti più intensi, ma lo stato di depressione non raggiunge mai quello che si produce per l'alcool metilico; lo stesso dicasi per l'alcool etilico. (Ved. anche Albertoni e Lussana (5).

(2)

Negli animali uccisi a esperienza completa si trovano nel fegato lesioni lievi (rigonfiamento torbido e anche incipiente degenerazione grassa verso la vena centrale del lobulo; infiltrazione parvicellulare alla periferia del lobulo).

Animale da esperimento fu il cane. L'alcool venne somministrato con sonda gastrica, cercando di proteggere la mucosa gastrica mediante diluizione dell'alcool con acqua e latte. Le dosi variarono quasi sempre volta per volta a seconda degli effetti che si mirava ad ottenere e a seconda dello stato del cane; la somministrazione subì per questo frequenti interruzioni, e in qualche cane fu fatta a giorni alterni.

Il vomito, abbastanza frequente, fu quasi sempre scarso e tardivo, tanto da non impedire il manifestarsi degli effetti dell'alcool; al fine di evitare o di attenuare il vomito è bene che l'alcool venga dato a stomaco digiuno almeno da 12 ore.

L'alimentazione fu mista (pane, minestre, carne, ossa).

*
* *

Si sperimentò prima su un cane cui fu somministrato *alcool etilico.*

Cane giovane bastardo di Kg. 10,500.

Riceve nel periodo di 16 giorni (4-20 dicembre 1922) 13 somministrazioni di alcool etilico in ragione di gr. 3 per kg. di animale.

Per l'intossicazione acuta si osservano notevole eccitazione motoria con evidente disordine nella deambulazione cui segue sonnolenza. Per tutta la durata dell'esperienza il cane non perde di peso nè di appetito e conserva la sua vivacità.

Colesterinemia normale g 1,48 ‰; Colesterinemia dopo 13 somministrazioni g 2,08 ‰.

Rimangono confermati i dati del Duccesehi.

*
* *

Per l'*alcool metilico* si esperimentò con 8 cani. Ecco in riassunto i risultati:

Cane I (23 gennaio-15 febbraio 1923). — Media del peso Kg 10,450; quantità dell'alcool dato g 322,8; quantità media dell'alcool per Kg g 3,18; 13 somministrazioni in 31 giorni. Alcool dato a giorni alterni.

Colesterinemia normale g 1,42 ‰; dopo 13 somministrazioni g 1,42 ‰; dopo 15 giorni di sospensione delle somministrazioni g 1,72 ‰.

Cane II (23 genn.-15 febb. 1923). — Media del peso Kg 7,380; quantità dell'alcool dato g 217; quantità media dell'alcool per Kg g 3,28; 13 somministrazioni in 22 giorni; alcool dato a giorni alterni.

È l'unico cane che sopporti abbastanza bene l'intossicazione continuata da alcool metilico.

Colesterinemia normale g 1 ‰; dopo 13 somministrazioni g 1,60 ‰.

Cane III (21 febbr.-16 marzo 1923). — Media del peso Kg 12,200; quantità dell'alcool dato g 361,7; quantità media dell'alcool per Kg g 2,45; 11 somministrazioni in 13 giorni.

Alcool dato a giorni continuati. Morte con ascite chilosa e con lesioni istologiche gravi del sistema nervoso centrale dopo l'11ª somministrazione.
Colesterinemia normale g 1,72 ‰; colesterinemia dopo 11 somministrazioni e in periodo agonico g 1,60 ‰.

Cane IV (28 febb.-21 marzo 1924). — Media del peso Kg 4,640; quantità dell'alcool dato g 262; quantità media dell'alcool per Kg g 2,87; 13 somministrazioni in 23 giorni.
Alcool dato quasi sempre a giorni alterni. Discreta resistenza dell'animale all'intossicazione continuata.
Colesterinemia normale g 1,46 ‰; dopo 13 somministrazioni g 1,72 ‰.

Cane V (16 marzo-10 apr. 1924). — Media del peso Kg 11,630; quantità dell'alcool dato g 442,8; quantità media dell'alcool per Kg g 2,58; somministrazioni suddivise in 24 giorni.
Morte dopo la 15ª sommninistrazione per empiema da ùlcera caseosa del polmone destro.
Colesterinemia normale g 1,56 ‰; dopo 5 somm. (inizio dello stato depressivo) g 2,78 ‰.

Cane VI (21 apr.-5 maggio 1923). — Animale un po' vecchio. Media del peso Kg 16; quantità dell'alcool dato g 208; quantità media dell'alcool per Kg g 1,3; 9 somm. in 14 giorni.
Colesterinemia normale g 1,46 ‰; dopo 2 somministrazioni g 2,50 ‰; dopo 5 somministrazioni (stato di depressione iniziato) g 1,76 ‰; dopo 9 somministrazioni g 1,56 ‰; dopo 11 giorni di sospensione g 1,54 ‰.

Cane VII (10-17 gennaio 1924). — Media del peso Kg 11,4; quantità dell'alcool dato g 187,4; media dell'alcool per Kg g 2,74; 6 somministrazioni in 8 giorni.
Colesterinemia normale g 1,37 ‰; dopo 4 somministrazioni (inizio dello stato di depressione) g 1,94 ‰.

Cane VIII (14-27 maggio 1924). — Media del peso Kg 5,740; quantità dell'alcool dato g 140; quantità media dell'alcool per Kg g 2,47; 11 somministrazioni in 13 giorni.
Colesterinemia normale g 1,42 ‰; dopo 4 somministrazioni (inizio dello stato depressivo) g 1,94 ‰; dopo 8 somministrazioni g 1,76 ‰; dopo 11 somministrazioni g 1,80 ‰. Emolisi discreta (diminuzione dei globuli rossi da 7520000 a 6270000 dopo 4 somministrazioni). Diminuzione della emoglobina da 96 a 94 dopo 4 somministrazioni, a 89 dopo 11 somministrazioni. I globuli bianchi non risentono dell'azione dell'alcool.

***

Volli poi osservare il comportamento della colesterinemia nella narcosi e nell'agonia provocata dall'intossicazione acuta mortale da alcool metilico.

Il Ducceschi (6) in 2 casi sotto narcosi da alcool etilico trovò dopo due ore di narcosi profonda una lieve ipocolesterinemia.

Esperimento 16 maggio 1923. — Cane bastardo un po' vecchio di Kg 16,500. Si prende un saggio di sangue, e si somministrano per via gastrica g 146 di alcool metilico (uguale a g 7 per Kg) in cmc. 250 di acqua e cmc. 50 di latte. Dopo un'ora dalla somministrazione è già in narcosi profonda, e dopo 45 m' di narcosi si prende un secondo saggio di sangue.

La narcosi dura per due ore e 40 minuti. Il cane resta quindi per circa 3 ore in preda a fenomeni convulsivi accompagnati da vomiti.

Alle ore 16 del giorno seguente (dopo 25 ore dalla somministrazione) è in periodo agonico. Si prende allora un terzo campione di sangue.

La morte avviene poco dopo.

Autopsia. — Segni di forte gastrite emorragica; lieve edema cerebrale.

Colesterinemia normale g 1,54 ‰; dopo ore 1,45' di narcosi profonda g 1,26‰; in periodo agonico g 1,12 ‰.

Vi è ipocolesterinemia.

La colesterina del sangue si comporta in modo che sembra in funzione diretta con la resistenza dell'animale agli effetti depressivi dell'alcool.

Si ha un forte aumento di colesterina dopo 2-5 somministrazioni (aumento di g 0,56 ‰ g 1,54 ‰) fino cioè alla comparsa dello stato depressivo permanente; poi tale ipercolesterinemia tende a scomparire fino a tornare quasi allo stato iniziale dopo 11-13 somministrazioni; si noti poi che il cane che meglio resistette all'azione dell'alcool fu quello che dopo 13 somministrazioni presentava ipercolesterinemia notevole.

Inoltre nell'agonia e nel sonno narcotico si ha diminuzione della colesterina del sangue.

Quanto all'emolisi (trascurando i dati malcerti del cane VII), sembra che essa venga data dall'alcool metilico, senza mai raggiungere gradi alti, e sembra indipendente dalle variazioni della colesterina del sangue; proporzionatamente all'emolisi, il valore dell'emoglobina diminusce poco. I globuli bianchi non sembrano subire modificazioni.

Tale comportamento della colesterina del sangue nei cani trattati con alcool metilico ha una certa analogia con le osservazioni di Chauffard e collaboratori (7), Secchi (8), Bacmeister e Henes (9), Lemoine (10), Valois (11), Farini (12), Giani (13), ed altri AA. nelle malattie infettive acute e nella tubercolosi polmonare; essi trovarono in questi casi che a una percentuale bassa della colesterinemia corrisponde uno stato grave del male.

Rouzard e Cabanis (14) nelle vaccinazioni antitifiche trovarono che l'immunizzazione va di pari passo col tasso della colesterina del sangue. Chauffard, Laroche, Grigaut (15) osservarono anche nei nefritici cronici uno stato di ipercolesterinemia che tende ad abbassarsi quando vi è ritenzione azotata, ad elevarsi quando la ritenzione è relativamente scarsa; l'ipercolesterinemia starebbe a rappresentare una reazione antitossica.

III. — Variazioni della colesterina del sangue e del numero dei globuli rossi e dei globuli bianchi nell'intossicazione da acetone.

All'intossicazione continuata per acetone, il cane dimostra di resistere assai meglio che a quella per alcool metilico; solo in un caso si ebbero fatti gravi e il cane deperì notevolmente.

Per le singole intossicazioni si notano fatti che ricordano quelli dovuti all'alcool etilico: a un primo periodo di eccitazione e di disordine motorio,

ne segue un secondo di depressione; i fatti depressivi sono però un po' più accentuati. Nel fegato si riscontrano spesso lesioni notevoli; degenerazione grassa e infiltrazione parvicellulare.

Per quanto riguarda il modo di somministrazione dell'acetone e l'alimento dei cani sottoposti alle esperienze, si sono seguite le stesse norme che per l'alcool metilico.

***

Si esperimentò su 3 cani ottenendo i seguenti risultati:

Cane I (3-27 febbraio 1924). — Media del peso Kg 7,100; quantità dell'acetone dato g 317,6; quantità media dell'acetone per Kg g 2,50; 18 somministrazioni in 24 giorni.

Colesterinemia normale g 1,48 ‰; dopo 18 somministrazioni g 2,20 ‰.

Cane II (4-21 marzo 1924). — Media del peso Kg 15,300; quantità dell'acetone dato g 417; quantità media dell'acetone per Kg g 2,20; 13 somministrazioni in 18 giorni. Sopporta molto male l'intossicazione continuata da acetone.

Colesterinemia normale g 2,04 ‰; dopo 13 somministrazioni g 3,30 ‰.

Emolisi notevole (diminuzione dei globuli rossi da 5048000 a 3200000, con anisocitosi e poichilocitosi). Diminuzione dell'emoglobina da 84 a 62.

Cane III (13-28 maggio 1924). — Media del peso Kg 7,900; quantità dell'acetone dato g 177,8; quantità dell'acetone per Kg g 1,7; 13 somministrazioni in 15 giorni.

Colesterinemia: aumento da g 1,66 ‰ a g 1,84 ‰ dopo 3 somministrazioni; a g 2,12 ‰ dopo 7 somministrazioni; a g 2,26 ‰ dopo 13 somministrazioni.

Emolisi: diminuzione dei globuli rossi da 8100000 a 6100000 dopo 3 somministrazioni; a 4930000 dopo 7; a 4210000 dopo 13 somministrazioni.

Emoglobina: diminuzione da 97 a 84 dopo 3; a 67 dopo 7; a 60 dopo 13 somministrazioni.

Nell'intossicazione da acetone la colesterina del sangue è costantemente aumentata (di g 0,60 ‰; g 0,70 ‰; g 1,26 ‰).

L'acetone produce un'emolisi sempre forte fino a dare per il numero dei globuli rossi valori equivalenti a poco più della metà di quelli iniziali. L'emolisi dopo un massimo raggiunto per la 7ª-8ª somministrazione, pur continuando, sembra tenda ad arrestarsi; la emoglobina diminuisce, ma non in modo proporzionale alla diminuzione del numero delle emazie. I globuli bianchi si comportano in modo affatto indipendente dalla somministrazione dell'acetone. Non si può, a mio parere, affermare un vero parallelismo fra emolisi e ipercolesterinemia, per quanto superficialmente appaia un certo rapporto, o quanto meno, coincidenza.

IV. — Comportamento della colesterina del fegato nell'autolisi epatica

Salkowski disse che « con lo studio del processo autolitico non indaghiamo altri processi all'infuori di quelli che si svolgono nella cellula quando venga

esclusa la possibilità di allontanare da essa, mediante il circolo saguigno, i prodotti del ricambio ». Quindi se una sostanza è prodotto del metabolismo di un organo, essa dovrà nell'autolisi di detto organo aumentare.

L'autolisi ci può quindi dire se la colesterina si trovi nel fegato soltanto come in una stazione di passaggio, per essere cioè eliminata, o se sia anche un prodotto del metabolismo della cellula epatica.

I fegati furono presi in parte da animali intossicati sperimentalmente, in parte da animali sani; gli animali furono uccisi per dissanguamento. Tali fegati venivano ridotti in poltiglia e di questa si prendevano, previa esatta pesata, porzioni di g 2-3. Le porzioni venivano lasciate a sè in luogo freddo o immerse in acqua cloroformica; dopo un numero stabilito di giorni venivano trattate col metodo di Autenrieth e Funck, prolungando di 2-3 ore il trattamento con potassa ed estraendo con sei porzioni di cloroformio anzichè con cinque.

Nell'autolisi epatica si ha costantemente l'aumento della colesterina del fegato, abbia o no l'animale che fornisce il fegato subìto intossicazioni sperimentali. L'aumento sempre notevole (di g 0,26 ‰-g 0,70 ‰) raggiunge il suo massimo fra il 2° e il 7° giorno di autolisi più spesso fra il 2° e il 5°. Il maggior aumento si è osservato (da g 2,30 ‰ a g 3 ‰) nel secondo giorno di autolisi del fegato di una cavia sana; il minimo (di g 0,26 ‰) nel fegato di un cane sano al 2° giorno di autolisi, e nel fegato di un cane trattato con acetone al 9° giorno.

Dopo raggiunto il massimo, in genere fra il 7° e il 9° giorno, la percentuale incomincia a diminuire, fino a raggiungere il valore iniziale al 12° giorno nel fegato di una cagna già trattata con acetone, e un po' inferiore nel fegato di una cavia sana.

È notevole il fatto che l'intossicazione da acetone e da alcool non provoca mai aumento della colesterina epatica, anche quando vi sono certamente lesioni del fegato. Era senza dubbio aumentata la colesterina nel fegato di una cagna trattata con acetone, ma il suo fegato era in preda a notevole degenerazione grassa e non è improbabile che all'aumento di grasso si debba il tasso alto della colesterina. Aumentata era pure la percentuale in un fegato di una cagna che si era sgravata il giorno precedente all'uccisione; per quanto riguarda quest'ultima è utile ricordare che Mc. Neè (16) ha trovato aumento della colesterina biliare nella gravidanza e Bacmeister e Havers (17) hanno trovato aumento della colesterina biliare (associata a diminuzione della colesterina del sangue) subito dopo lo sgravio. Inoltre la scuola francese (Chauffard), Albrecht e Weltmann (18) ed altri Autori hanno dato all'ipercolesterinemia gravidica il significato di una iperfunzione delle glandole endocrine (surreni, corpo luteo), della placenta e mammelle, Brugnatelli (19), Vercesi (20).

Per spiegare l'arresto dell'aumento della colesterina nell'autolisi epatica, quindi il regredire di tale aumento, si può pensare all'esaurimento della cole-

sterina del fegato, accompagnato alla scomposizione o alla trasformazione della colesterina in sostanze che non diano la reazione del Liebermann-Burchard. In questo caso si noti come il fegato della cagna gravida dia nell'autolisi colesterina dopo un numero notevole di giorni, quando per gli altri fegati non si nota più aumento, anzi vi è piuttosto diminuzione della colesterina.

V. — Variazioni della colesterina biliare in rapporto con alcuni alimenti ricchi di colesterina.

Goodmann (21) osservò aumento della colesterina biliare somministrando cibi ricchi di colesterina (albuminoidi, cervella, emazie); egli credette che l'alimentazione albuminoidea fosse uno stimolante sulla cellula epatica determinando un eccesso di secrezione.

Bacmeister (22) in uomini operati di fistola biliare, osservò che la colesterina della bile ha forti oscillazioni: diminuisce i primi giorni dopo l'atto operatorio, aumenta con una dieta albuminoidea, diminuisce con somministrazione di idrati di carbonio.

Kusumoto (23) provocando l'emolisi con la toluendiamina vide aumentare la colesterina biliare.

Fasiani (24) trovò: che in seguito ad assunzione di cibo dopo un periodo di digiuno aumenta temporaneamente la colesterina del sangue; che a forti aumenti come a forti diminuzioni della colesterina della bile, corrispondono variazioni in senso inverso della colesterinemia; che introducendo una sospensione di colesterina nelle vene si ha un aumento della colesterina biliare; che per gli idrati di carbonio l'aumento è minore.

Mc. Neè (25) osservò ipercolesterinemia nella legatura del coledoco insieme con una diminuzione della colesterina della bile.

Secondo Bacmeister e Havers (26) l'ipercolesterinemia gravidica è dovuta a ritenzione e non a formazione di nuova colesterina.

Jankau (27) e Thomas (28) però in animali operati di fistola biliare non trovarono variazioni della colesterina biliare in seguito a somministrazione di colesterina sotto forma di alimento.

Io ho sperimentato su tre cani di grossa taglia, operati di fistola biliare permanente e completa e ai quali davo cibi variamente ricchi di colesterina (carne magra, cervella, fegato).

Per la raccolta della bile ho usato l'apparecchio del Cyon; la raccolta veniva iniziata 2-3 ore dopo la somministrazione del pasto seguendo gli insegnamenti dati in proposito da Novi (29) e Barbèra (30).

Il contenuto della colesterina della bile sembra aumentare somministrando cibi ricchi di colesterina. Tale aumento è fino a un certo punto proporzionale col contenuto in colesterina degli alimenti somministrati: infatti dando fegato (che contiene g 2,50 ‰ di colesterina) si osserva un aumento uguale (cane I)

è superiore (cane III) a quello che si ottiene somministrando cervella (contenente g 20 ‰ di colesterina).

Certo che il tasso della colesterina nella bile è molto oscillante, e per ciò questi dati non possono ritenersi definitivi. Non è da escludersi che la eliminazione della colesterina per la bile sia molto lenta e che occorra bile raccolta in maggior spazio di tempo che non sia quello di due-quattro ore, per avere risultati certi. Si potrebbe in tal modo spiegare come nel cane I si abbiano differenze notevoli e invece differenze alquanto incerte nel cane II; si tratterebbe di particolarità individuali dei singoli cani. Degno di nota mi sembra poi il fatto che in due degli animali adoperati (cane II e III) si sia trovato che il tasso della colesterina nella sostanza fresca è tanto più alto quanto maggiore è il residuo secco; la qual cosa non accade per il tasso della colesterina nella sostanza secca. Ciò sta a indicare che a formare la colesterina della bile contribuiscono anche le sostanze di disfacimento delle vie biliari; e così si dimostra come non fosse totalmente errata l'opinione di Naunyn.

VI. — Rapporti fra colesterina del sangue e colesterina del fegato.

Ducceschi (31), il quale somministrando alcool etilico ai cani aveva trovato ipercolesterinemia, in altri cani egualmente trattati con alcool etilico trovò aumento della colesterina nel fegato (insieme con aumento degli acidi grassi).

Raccolgo qui i dati della colesterina del fegato e della colesterina del sangue di alcuni degli animali che servirono per le esperienze precedenti.

Animale	Peso del corpo	Peso del fegato	Tasso della colesterina del sangue	Tasso della colesterina epatica
I Cavia sana	g. 580	g. 25	g. 0,82 ‰	g. 2,30 ‰
II Cavia sana	g. 500	g. 22	g. 0,78 ‰	g. 2;28 ‰
III Cane sano operato un mese prima dell'esame di fistola biliare	Kg. 23,100	g. 475	g. 1,34 ‰	g. 2,26 ‰
IV Cagna trattata con acetone Gravidanza durante il periodo delle som. Parto (aborto?) il giorno precedente gli esami del fegato e del sangue . . .	Kg. 7,800	g. 190	g. 2,52 ‰	g. 3,46 ‰
V Cane trattato con alcool metilico.	Kg. 5,450	g. 179	g. 1,80 ‰	g. 2,86 ‰
VI Cane trattato con acetone.	Kg. 7,100	g. 250	g. 2,20 ‰	g. 2,20 ‰
VII Cagna trattata con acetone. Gravi lesioni epatiche . . .	Kg. 15	g. 485	g. 3,30 ‰	g. 3,38 ‰
VIII Cagna trattata con acetone	Kg. 8,200	g. 287	g. 2.26 ‰	g. 2,18 ‰

Nell'animale tanto erbivoro (cavia) quanto carnivoro (cane) il tasso della colesterina del fegato è notevolmente superiore a quello della colesterina del

sangue. Nell'intossicazione da acetone la quantità della colesterina del sangue può aumentare fino a raggiungere il tasso della colesterina del fegato. Per i dati della cagna gravida, ricordando quanto è stato detto circa le variazioni della colesterina nella gravidanza e nel puerperio, si può ritenere che essi non escano dalla norma degli altri dati ottenuti dai cani trattati con acetone.

Si noti che nei casi in cui si è avuto un aumento molto forte della colesterina del sangue, la colesterina del fegato è pure aumentata in modo da non essere mai inferiore a quella del sangue.

VII. — Conclusioni.

La bile rappresenta certamente una via importante di eliminazione della colesterina assunta cogli alimenti e le mie esperienze confermano in massima i dati di Goodmann, Bacmeister, Kusumoto ed altri. Jankau trovò dei dati opposti a quelli dei citati AA. Ma bisogna tenere presente che Jankau esperimentò su conigli raccogliendo la bile immediatamente dopo l'atto operatorio; e non si può in questo caso escludere l'influenza dell'operazione. Esperimentò su cani, ma ad essi dette soltanto circa una libbra di carne magra; se si pensa che la carne contiene il 0,40 ‰ di colesterina, può sospettarsi che la colesterina data agli animali sotto forma di alimento fosse troppo poca.

L'aumento della colesterina nell'autolisi epatica; l'aumento della colesterina del fegato nella gravidanza, accompagnato questo ad ipercolesterinemia; l'aumento notevole della colesterina biliare per somministrazione di fegato; il fatto anche che il fegato ha più colesterina in confronto al sangue, mi portano a credere che il fegato abbia importanza non solo come stazione di passaggio per la colesterina, ma anche come produttore di colesterina. Dezani (32), Dezani e Cattoretti (33) affermarono essere capace l'organismo di formare per sintesi la propria colesterina; Linoissier (34) credette che la colesterina, oltre che venire dai cibi, sia un prodotto del metabolismo di tutte le cellule dell'organismo senza escludere che qualche organo fosse particolarmente deputato alla colesterinogenesi; Chauffard (35) e la sua scuola dissero che la funzione di produrre colesterina è propria delle surrenali e del corpo luteo. Io credo di poter dire che, senza escludere l'opinione di Chauffard e anche accettando l'ipotesi di Linoissier, si possa attribuire al fegato molta importanza nella colesterinogenesi.

La grande quantità di colesterina contenuta nel cervello porta a credere che la colesterina venga particolarmente usufruita da questo organo.

La colesterina del sangue per l'azione dell'alcool metilico si comporta in maniera che sembra in funzione diretta con la resistenza dell'animale agli effetti depressivi dall'alcool.

Nell'intossicazione da acetone la colesterina del sangue è costantemente aumentata. Non credo che si possa pensare che l'ipercolesterinemia da acetone e da alcool sia un particolare di una lipoidolisi generale, perchè non si potrebbe

spiegare come nel corso dell'intossicazione continuata con alcool metilico a un certo punto l'ipercolesterinemia tenda a regredire; nè si può pensare a una specie di ritenzione dovuta a lesione del filtro epatico, perchè il prolungarsi dell'azione dell'alcool metilico dovrebbe per lo meno mantenere allo stesso grado l'ipercolesterinemia.

L'emolisi, osservata specialmente per l'acetone, non può essere causa di ipercolesterinemia senza che esista contemporaneamente un ostacolo al deflusso biliare o alla secrezione biliare, dal momento che Kusumoto ha trovato che provocando l'emolisi con tuolendiamina si ha aumento della colesterina della bile; nei cani intossicati con acetone, dove l'ipercolesterinemia non subiva regressioni, nel fegato non vi era aumento di colesterina, tolto un caso in cui il fegato presentava notevoli lesioni (degenerazione grassa); in tal caso si può anche pensare che con l'aumento forte di grassi nel fegato si abbia anche un aumento della colesterina. Io credo che l'alcool metilico abbia, in confronto all'acetone e agli alcool etilico e amilico, un'azione maggiormente inibitrice sulla funzione colesterinogenetica del fegato.

Il sistema nervoso e particolarmente il cervello, quindi indirettamente, se non direttamente, anche tutto l'organismo, verrebbero a soffrire della diminuita quantità di colesterina in circolo. Novi (36) ha trovato che nel cervello di cani cloroformizzati è diminuita la colesterina; che iniettando in cani sani sospensioni di cervello di cani cloroformizzati, dove prevalgono i fosfatidi, si hanno fatti di depressione; iniettando invece emulsioni di cervello di cani sani, forniti di grande quantità di colesterina, si provocano fatti di eccitazione. Ora, supponendo una simile paralisi della colesterinogenesi, si può meglio spiegare come la colesterina trovata diminuita dal Novi nel cervello di cani cloroformizzati, non sia stata trovata dal Ducceschi nel sangue nei cani sotto narcosi etilica e da me nel sangue di un cane sotto narcosi metilica. Così pure si spiega l'azione deprimente dell'alcool metilico somministrato in continuazione, l'ipercolesterinemia del sonno narcotico, del periodo agonico. Nè si deve escludere che la supposta azione paralizzante possa esercitarsi sugli organi da Chauffard detti produttori di colesterina.

Neppure bisogna dimenticare che la colesterina è dotata di azioni antitossiche e antiemolitiche. Chauffard e collaboratori (37) per spiegare il contegno della colesterina nella tubercolosi polmonare e nel tifo, pensarono a un'azione antitossica della colesterina; Giani (38) osserva che gli organi più esposti ai veleni esogeni o ad essi più sensibili (cervello, prostata, fegato, polmoni, reni) sono quelli più forniti di colesterina; Iscovesco (39) trovò che la colesterina si combina con gli acidi grassi del sangue, acidi che hanno un potere emolitico.

L'ipercolesterinemia per intossicazione da alcool e da acetone avrebbe significato di reazione di difesa.

Credo dunque che la colesterina sia una sostanza di protezione e di stimolo dell'organismo, specie del sistema nervoso centrale; che il fegato abbia impor-

tanza nella produzione e nell'eliminazione della colesterina e in tutte quelle reazioni biologiche in cui questa sostanza compie la sua funzione di protettrice e di stimolante.

BIBLIOGRAFIA.

(1) Autenrieth u. Funck. Münch. med. Woch., n. 23, 1243, 1913.
(2) Ducceschi. Arch. fisiol., 13, 147, 1915.
(3) Benatti. Tesi di laurea eseguita nell' Istituto di fisiologia della R. Università di Bologna, 1923.
(4) Ducceschi e Barilari. Arch. Fisiol., 14, 21, 1916.
(5) Pietro Albertoni e Felice Lussana. *Sull'alcool, sull'aldeide e sugli eteri vinici.* Lo Sperimentale, anno XXVI, 1874.
(6) Ducceschi. L. c.
(7) Chauffard, Laroche, Grigaut. Comp.-Rend. Soc. Biol., 70, 70, 1911.
Chauffard, Richet fils, Grigaut. Ibid., 70, 276, 1911.
(8) Secchi. Gazz. Int. Chir., Igiene, 26, 603, 1913.
(9) Bacmeister u. Henes. Deut. med. Woch., 39, 544, 1913.
(10) Lemoine. Congr. Franç. de Méd., oct. 1911.
(11) Valois. Cit. da Giani in *Colesterinemia,* pag. 188. Tip. Ostinelli di G. Nani ed., Como, 1917.
(12) Farini. Cit. da Giani in *Colesterinemia,* pag. 188.
(13) Giani. *Colesterinemia,* in diversi punti. Tip. Ostinelli di G. Nani ed., Como, 1917.
(14) Rouzard et Cabanis. Presse méd., 21, 1913.
(15) Chauffard, Laroche, Grigaut. Compt.-Rend. Soc. Biol., 70, 109, 1911.
(16) Mc Neè. Deutsch. Arch. f. Klin. Med., 39, 994, 1913.
(17) Bacmeister u. Havers. Deutsch. Med. Woch., n. 8, p. 385, 1914.
(18) Albrecht u. Weltmann. Wien. Klin. Woch., 14, 483, 1911.
(19) Brugnatelli. Fol. gyn., 9, 117, 1914.
(20) Vercesi. Ibid., 9, 81, 1914.
(21) Goodmann. Hofm. Beitr. z. Chem. Phys. u. Path., 9, 91, 1907.
(22) Bacmeister. Biochem. Zeits., 26, 223, 1910.
(23) Kusumoto. Ibid. 13, 354, 1908.
(24) Fasiani. Giorn. Acc. Med. Torino, 77, n. 8-10, 1914.
(25) Mc Neè. The Quart. Journ. of Med., 7, 228, 1914.
(26) Bacmeister u. Havers. Deutsch. Med. Woch., n. 8, p. 385, 1914.
(27) Jankau. Arch. f. Exp. Path., XXIX, pag. 237, 1892.
(28) Thomas. *Abhängigkeit der Zusammensatzung der Galle.* Diss. Strassburg, 1890.
(29) Novi. Bull. Sc. Med. Bologna, serie VII, vol. II, 1891.
(30) Barbèra. R. Acc. Sc. Ist. Bologna, serie V, t. III, pag. 471.
(31) Ducceschi. Arch. Fisiol., 16, 231, 1918.
(32) Dezani. Arch. Farmacol. e Sc. affini, a. XII, V, 17, 5. — Arch. Fisiol., vol. XIII, 379, 1915.
(33) Dezani e Cattoretti. Arch. Farm. Sc. affini, a. XIV, V. 19.
(34) Linoissier. Arch. mal. app. digestif, n. 5, 241, 1912.
(35) Chauffard, Laroche, Grigaut. Comp.-rendu Soc. Biol., 70, 568, 1911; Ibid., 76, 529, 1914; Arch. mens. obst. et gyn., n. 5, 1912.
Grigaut et Troisier. *Le cycle de la cholestérinémie*, pag. 166; Steinheil, éd. Paris, 1913.
(36) Novi. Mem. R. Acc. Sc. Bologna, serie VII, p. 245, 1913-14.
(37) Chauffard. L. c.
(38) Giani. *Colesterinemia,* pag. 190.
(39) Iscovesco. *Les lipoides.* Presse méd., n. 58, 67, 70, 1908.

II.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA GENERALE E SEMIOTICA (2ª)
DELLA R. UNIVERSITÀ DI NAPOLI.
Direttore: Prof. G. ZAGARI

Sull'azione esercitata dal saccarosio, maltosio e lattosio introdotti per via parenterica sui sintomi della ipoglicemia insulinica

per il dott. CALTABIANO DOMENICO, assistente volontario.

Se volessimo seguire passo passo tutte le ricerche eseguite e tutti i tentativi escogitati che hanno preceduto la scoperta dell'insulina, ci accorgeremmo come il preparato che ci hanno fornito i fisiologi Nord-Americani, non sia che il frutto di una lunga preparazione scientifica.

Senza voler togliere nulla del merito, che spetta a Bantig e Best, da parte sia della stampa scientifica sia di quella profana, occorre dire che molto si era fatto, anche in Italia, per predisporre la preparazione dell'insulina.

La teoria pancreatica del diabete, intravista da Cowley (1788), Bouchardat (1846), Lancereaux (1877), ebbe la conferma sperimentale con le esperienze compiute in Germania da Mering e Minkowski (1899) e in Italia da De Dominicis, in quanto che questi ultimi AA., sottoponendo degli animali ad asportazione totale del pancreas, accertarono che questi presentavano notevole glicosuria e morivano dopo qualche settimana con sintomi di grave cachessia. Sorsero così diverse teorie per spiegare il diabete pancreatico, di cui le principali: teoria nervosa, autotossica ed endocrina si contendevano il campo.

La teoria nervosa, sostenuta da Pflüger, riteneva che il diabete non fosse dovuto alla sottrazione del pancreas, ma ad alterazioni di speciali centri nervosi intra e parapancreatici, che si ledevano meccanicamente, ogni qualvolta si sottoponeva un animale a pancreatectomia.

La teoria autotossica sostenuta da De Dominicis, e più recentemente poi da Harley e Zülzer, ammetteva l'esistenza di sostanze diabetogene, che sono distrutte normalmente dal pancreas, mentre, per la mancanza di questa ghiandola, si accumulano nel sangue provocando la glicosuria.

La critica di ulteriori ricerche hanno fatto giustizia di queste due teorie, lasciando il sopravvento alla teoria endocrina, come la più probabile, anche perchè basata su dimostrazioni sperimentali più convincenti.

Fra le più importanti ricordiamo:

a) Se si effettua, contemporaneamente alla asportazione del pancreas, il trapianto sottocute di una porzione di esso, il diabete non si verifica. Compare il diabete grave, se si asporta in secondo tempo il segmento trapiantato;

b) Immettendo in circolo, attraverso una vena mesenterica di un animale spancreato, il sangue proveniente da vene pancreatiche di cane normale, scompare la glicosuria nel cane diabetico;

c) Facendo circolare del sangue reso incoagulabile in un cuore staccato di cane normale, si ha un consumo di circa 4 mg. di glucosio all'ora, e per gr. di muscolo cardiaco. Invece un cuore di cane spancreato, irrorato nelle stesse condizioni di quello normale, consuma una quantità minima di glucosio; la proprietà di utilizzare il glucosio la riacquista invece aggiungendo al liquido circolante estratto bollito di pancreas.

Prima della scoperta di Bantig e Best, si ammetteva l'esistenza di un ormone pancreatico, capace d'influire sul ricambio degli idrati di carbonio, e se ne indicava anche la sede nelle isole di Langerhans.

Così Diamare e Kuliabko, avevano visto, che gli estratti della porzione di pancreas contenente le sole isole di Langerhans, completamente separate in certi pesci dal restante tessuto, avevano la proprietà di agire sulla distruzione dello zucchero.

Gley, aveva comunicato alla « Société de Biologie de Paris », che iniettando olio nel dotto escretore del pancreas, si bloccava la ghiandola, ma che ciò nonostante gli animali non diventavano diabetici, mentre gli estratti di questi pancreas in parte sclerosati, avevano la facoltà di diminuire la glicosuria. Murlin e collaboratori, studiando l'utilizzazione dello zucchero, iniettato contemporaneamente ad estratti pancreatici, avevano osservato che l'estratto più attivo, era quello tenuto in mezzo acido, il quale non distruggeva l'ormone, mentre diminuiva l'attività dei fermenti proteolitici del pancreas stesso. Anche i tentativi di agire sul diabete zuccherino per via umorale cioè: fornendo all'organismo sostanze pancreatiche avevano dato risultati favorevoli sia nel diabete pancreatico degli animali, sia nel diabete umano (Zülzer); risultati negativi si avevano però quando si somministrava la stessa sostanza per via orale; nel qual caso la sostanza attiva era distrutta dai fermenti digestivi (Witzemann e Livshis).

Ma nonostante che tutti intravvedessero la presenza nel pancreas di un ormone e ne conoscessero anche in parte l'azione fisiologica, per la cura del diabete umano non si era potuto fare gran che,. perchè, ora solo lo sappiamo, nelle diverse manipolazioni fatte per estrarre l'ormone, questo veniva distrutto dagli altri fermenti presenti nel pancreas stesso.

I fisiologi di Toronto, Bantig e Best, in un primo tempo riuscirono nell'intento di isolare l'ormone delle isole di Langerhans, legando i dotti escretori del pancreas nell'animale vivo per mantenere in funzione le sole isole e far degenerare la parte acinosa. L'estratto di questo organo semi-sclerosato conteneva il principio attivo della ghiandola, che essi chiamarono « Insulina ».

In seguito, gli scienziati Nord-Americani per rispondere alla grande richiesta degli studiosi, che loro chiedevano questo principio attivo, curarono nuovi metodi di estrazione; e con l'aiuto di un biologo chimico, il Collip, il quale applicò il suo metodo della precipitazione frazionata con l'alcool, poterono fare l'estrazione dell'ormone in grande stile; servendosi in principal modo di pancreas bovini, presi al momento dell'abbattimento. Il metodo in seguito è stato perfezionato e curato in ogni suo particolare; ed oggi con l'in-

sulina possediamo veramente un mezzo portentoso per poter correggere con grande profitto le conseguenze del diabete pancreatico.

Uno degli effetti più salienti che si nota, quando si inietta l'insulina, è la diminuzione dello zucchero. L'azione fisiologica dell'insulina è stata ampiamente studiata dai suoi scopritori e da altri (Bantig, Best, Gilchrist, Doffin), e si è visto che è dotata di energico potere ipoglicemico. Iniettata sottocute esercita la sua azione per un periodo variante da 6 a 12 ore ed anche più a lungo. Iperglicemie notevoli di 3 e 4 ‰, possono scendere ad un tasso di gr. 2 ed 1 ‰. Quando la glicemia si riduce al disotto di 0.45 ‰ di sangue, esplode un quadro tipico di convulsioni precedute da paresi e seguite da coma, che termina con la morte degli animali da esperimento, se non s'interviene in tempo con iniezioni di glucosio in soluzioni concentrate.

Naturalmente assodato questo inconveniente dell'azione dell'insulina, (il quale induce a procedere molto cauti nella cura insulinica del diabete pancreatico umano) si è subito ricorso a mezzi diretti a conoscere quali zuccheri sono capaci di poter vincere i fenomeni prodotti dall'ipoglicemia insulinica.

Una ricca letteratura esiste in proposito. Fra i lavori degni di maggior rilievo, basta ricordare quello di E. C. Noble e S. I. Macleod, i quali hanno osservato che, fra gli zuccheri somministrati per via sottocutanea o endovenosa, solo il glucosio ed il mannosio sono capaci di determinare la guarigione degli animali moribondi per ipoglicemia. Il levulosio, il galattosio ed il maltosio provocano solo un momentaneo beneficio.

L'arabinosio, lo xilosio, il saccarosio ed il lattosio non hanno alcun effetto benefico; e così pure il lattato di sodio, l'alcool, la glicerina e gli alcali.

Macleod ritiene dose sufficiente per salvare da sicura morte gli animali, il glucosio nella quantità di un grammo per Kg. di coniglio.

A. Moschini, riprendendo l'argomento, ha somministrato per via gastrica alcuni saccaridi (glucosio, levulosio, galattosio) ad animali in istato di ipoglicemia insulinica; ed ha notato che il galattosio non esercita che un'azione molto lieve, trasformandosi molto lentamente in glucosio; mentre il levulosio esercita un'azione, sia pure tardiva e meno intensa, in confronto di quella esercitata dal glucosio.

Per alcuni biosi (maltosio, saccarosio, lattosio) il motivo per cui essi non esplicano alcuna azione benefica sull'ipoglicemia insulinica, non si era potuto chiarire, perchè mancava fino ad oggi un metodo il quale, permettendo il dosaggio di questi zuccheri, in presenza del glucosio del sangue, ci potesse illuminare sul destino subito dai medesimi dopo l'introduzione nell'organismo. Era ovvio, che ci si dovesse accontentare di osservare gli effetti di questi biosi, a seconda che gli animali resi ipoglicemici dall'insulina, si rimettevano, o pur no, dopo somministrazione di questi zuccheri.

Superando tutte le non lievi difficoltà inerenti al dosaggio di questi biosi nei liquidi organici, presente il glucosio, Condorelli ha potuto realizzare un metodo il quale risponde a tutti i requisiti richiesti, ed io stesso valendomi

di questo metodo, ho potuto studiare il comportamento dello zucchero normale del sangue in seguito alla introduzione parenterale di questi biosi.

Per non dilungarmi eccessivamente, tralascio dal descrivere tutto il procedimento del metodo; si consultino in proposito i lavori di Condorelli (I Problemi della Nutrizione, 1925), e di Caltabiano (Annali di Clinica Terapeutica, 1925).

Obbiettivo del presente lavoro è quello di portare un contributo alla conoscenza di tutte le varie modificazioni e possibili trasformazioni in glucosio da parte di questi biosi, introdotti per via parenterica in conigli in istato di ipoglicemia insulinica.

Come tipo d'insulina, mi sono servito dell'insulina Wellcome; però dato che oggi l'unità clinica non risponde più all'unità biologica classica, quella cioè che è capace di produrre, nello spazio di tempo di 2 a 4 ore, il quadro caratteristico della crisi convulsiva a conigli del peso da 1 a 2 Kg. tenuti a digiuno da 24 ore; così in un primo tempo ho dovuto ricorrere al dosaggio biologico dell'insulina. La qual cosa era indispensabile per non incorrere nell'errore di dover iniettare una quantità d'insulina maggiore o minore del bisogno, falsando i risultati.

A tale uopo mi sono servito di un lotto di conigli della stessa tara, tenuti a digiuno da 24 ore.

Ho aspirato un cmc. d'insulina Wellcome, corrispondenti a 20 U. Cliniche, l'ho versato in un matraccino sterile ed ho portato al volume di 5 cmc. con acqua distillata pure sterile, avendo avuto l'accortezza di aspirare questa con la stessa pipetta con cui avevo aspirato l'insulina. In questo modo, 1 cmc. di questa soluzione corrispondeva a 4 U. Cliniche. Ho iniettato nel primo coniglio cmc. 0.25 di questa soluzione (1 Unità); cmc. 0.37 al secondo coniglio (1.5 Unità); cmc. 0.50 al terzo coniglio (2 Unità); cmc. 0.67 al 4° coniglio (2.5 Unità); cmc. 0.75 al 5° coniglio (3 Unità); cmc. 0.87 al 6° coniglio (3.5 Unità); cmc. 1.00 al settimo coniglio (4 Unità).

Ho notato che, con questo tipo d'insulina ed a questa diluizione, l'unità biologica (coniglio) era corrispondente a 2 U. Cliniche.

Ho fatto quindi uso sempre di questa quantità di insulina in tutte le esperienze.

Ho condotto le esperienze secondo un doppio obbiettivo:

a) in un primo tempo ho atteso che il coniglio a cui aveva iniettato l'insulina cadesse in istato convulsivo, e poi provvedevo ad iniettargli uno di questi tre biosi;

b) in un secondo tempo facevo l'iniezione di questi zuccheri ai conigli appena notavo che questi entravano in periodo ipoglicemico.

I conigli che sono serviti per le mie esperienze erano stati in maniera rigorosa tenuti a digiuno da 24 ore; ed a ciascuno è stato fatto il dosaggio della glicemia prima dell'esperienza, durante il periodo convulsivo ed ipoglicemico, ma non ancora convulsivo, e poi periodicamente in tempi costanti dopo l'iniezione di maltosio, lattosio e saccarosio.

A queste ricerche ho voluto far precedere, come paragone, alcune prove con somministrazione di glucosio durante la crisi convulsiva, prodotta dalla ipoglicemia insulinica.

Ecco le prime esperienze:

TABELLA A.

CONIGLIO A (gr. 1425).

Glicemia a digiuno:

Zucchero totale	1.19 ‰
Zucchero libero	1.00 ‰
Zucchero combinato	0.19 ‰

Iniezione I Unità coniglio (2 U. Cliniche Insulina Wellcome).

Dopo ore 3,15 sopravvengono le convulsioni:

Zucchero totale	0.75 ‰
Zucchero libero	0.41 ‰
Zucchero combinato	0,34 ‰

Iniezione di 5 cc. di soluzione di glucosio al 50 %. Dopo circa 10' il coniglio si rimette completamente.

Dopo 30' dall'iniezione di glucosio:

Zucchero totale	1.59 ‰
Zucchero libero	1.52 ‰
Zucchero combinato	0.07 ‰

Dopo 60':

Zucchero totale	1.31 ‰
Zucchero libero	1.12 ‰
Zucchero combinato	0.19 ‰

Il coniglio prende regolarmente il suo cibo.

CONIGLIO B (gr. 1500):

Glicemia a digiuno:

Zucchero totale	1.25 ‰
Zucchero libero	1.08 ‰
Zucchero combinato	0.17 ‰

Iniezione I Unità coniglio (2 U. Cliniche Insulina Wellcome).

Dopo ore 3,30 sopravvengono le convulsioni:

Zucchero totale	0.80 ‰
Zucchero libero	0.44 ‰
Zucchero combinato	0.36 ‰

Iniezione di 5 cc. di soluzione di glucosio al 50 %. Dopo 15' il coniglio si riprende.

Dopo 30' dall'iniezione:

Zucchero totale	1.80 ‰
Zucchero libero	1.69 ‰
Zucchero combinato	0.11 ‰

Dopo 60':

Zucchero totale	1.35 ‰
Zucchero libero	1.10 ‰
Zucchero combinato	0.25 ‰

Il coniglio prende regolarmente il suo cibo.

Come si vede, i risultati di queste prime prove confermano quanto altri hanno già precedentemente visto; il glucosio sembra essere lo specifico del-

l'ipoglicemia insulinica; e quando s'interviene a tempo si salvano gli animali da sicura morte. Per la quantità di glucosio iniettato mi sono servito della dose raccomandata da Macleod, cioè circa 1 gr. per kg. di corpo del coniglio.

Molto diversamente sono andate le cose, con la somministrazione di maltosio, lattosio e saccarosio.

TABELLA *B*.

SACCAROSIO.

CONIGLIO C. (gr. 1520).

Glicemia a digiuno:

Zucchero totale 1.30 ‰
Zucchero libero 1.15 ‰
Zucchero combinato 0.15 ‰
} Zucchero contenuto nel plasma idrolizzato dopo dealbuminizzazione: 1.18 ‰

Iniezione I Unità coniglio (2 U. Cliniche Insulina Wellcome).
Dopo ore 3 sopravvengono le convulsioni:

Zucchero totale 0.75 ‰
Zucchero libero 0.39 ‰
Zucchero combinato 0.36 ‰
} Zucchero contenuto nel plasma idrolizzato dopo dealbuminizzazione: 0.40 ‰

Iniezione di 5 cc. di soluzione di saccarosio al 50 %.
Dopo 30' dall'iniezione:

Zucchero totale 1.37 ‰
Zucchero libero 0.50 ‰
Zucchero contenuto nel plasma idrolizzato dopo dealbuminizzazione: 1.23 ‰
} Zucchero combinato 0.14 ‰; Glucosio 0.50 ‰; Saccarosio 0.73 ‰

Dopo 45' il coniglio muore. Si aspira del sangue dal cuore e si esegue un ultimo dosaggio:

Zucchero totale 1.25 ‰
Zucchero libero 0.35 ‰
Zucchero contenuto nel plasma idrolizzato dopo dealbuminizzazione: 1.18 ‰
} Zucchero combinato 0.07 ‰; Glucosio 0.35 ‰; Saccarosio 0.83 ‰

CONIGLIO D (gr. 1275).

Glicemia a digiuno:

Zucchero totale 1.30 ‰
Zucchero libero 1.15 ‰
Zucchero combinato 0.15 ‰
} Zucchero contenuto nel plasma idrolizzato dopo dealbuminizzazione: 1.15 ‰

Iniezione I Unità coniglio (2 U. Cliniche Insulina Wellcome).
Dopo ore 3,30 sopravvengono le convulsioni:

Zucchero totale 0.69 ‰
Zucchero libero 0.41 ‰
Zucchero combinato 0.28 ‰
} Zucchero contenuto nel plasma idrolizzato dopo dealbuminizzazione: 0.43 ‰

Iniezione 5 cc. soluzione saccarosio al 50 %.
Dopo 30' dall'iniezione il coniglio muore. Si aspira del sangue dal cuore e si esegue un dosaggio della glicemia:

Zucchero totale 1.10 ‰
Zucchero libero 0.38 ‰
Zucchero contenuto nel plasma idrolizzato dopo dealbuminizzazione 0.99 ‰
} Zucchero combinato 0.11 ‰; Glucosio 0.38 ‰; Saccarosio 0.61 ‰

MALTOSIO.

CONIGLIO E (gr. 1630).

Glicemia a digiuno:

Zucchero totale 1.46 ‰
Zucchero libero 1.32 ‰
Zucchero combinato 0.14 ‰
} Zucchero contenuto nel plasma idrolizzato dopo dealbuminizzazione: 1.35 ‰

Iniezione I Unità coniglio (2 U. Cliniche Insulina Wellcome).
Dopo ore 3,10 scoppiano le convulsioni:

Zucchero totale 0.72 ‰
Zucchero libero 0.39 ‰
Zucchero combinato 0.33 ‰
} Zucchero contenuto nel plasma idrolizzato dopo dealbuminizzazione: 0.40 ‰

Iniezione sottocutanea 5 cc. soluzione di maltosio al 50 %.
Dopo 30':

Zucchero totale 1.65 ‰
Zucchero libero 1.07 ‰
Zucchero contenuto nel plasma idrolizzato dopo dealbuminizzazione: 1.57 ‰
} Zucchero combinato 0.08 ‰, Glucosio 0.17 ‰, Maltosio 0.90 ‰

Dopo 60':

Zucchero totale 2.01 ‰
Zucchero libero 1.34 ‰
Zucchero contenuto nel plasma idrolizzato dopo dealbuminizzazione: 1.83 ‰
} Zucchero combinato 0.18 ‰, Glucosio 0.47 ‰, Maltosio 0.87 ‰

Dopo 90':

Zucchero totale 1.41 ‰
Zucchero libero 0.90 ‰
Zucchero contenuto nel plasma idrolizzato dopo dealbuminizzazione: 1.27 ‰
} Zucchero combinato 0.14 ‰, Glucosio 0.24 ‰, Maltosio 0.66 ‰

L'animale muore.

CONIGLIO F (gr. 1625).

Glicemia a digiuno:

Zucchero totale 1.24 ‰
Zucchero libero 1.08 ‰
Zucchero combinato 0.16 ‰
} Zucchero contenuto nel plasma idrolizzato dopo dealbuminizzazione: 1.09 ‰

Iniezione I Unità coniglio (2 U. Cliniche Insulina Wellcome).
Dopo ore 2,50 scoppiano le convulsioni.

Zucchero totale 0.74 ‰
Zucchero libero 0.41 ‰
Zucchero combinato 0.33 ‰
} Zucchero contenuto nel plasma idrolizzato dopo dealbuminizzazione: 0.43 ‰

Iniezione 5 cc. soluzione di maltosio al 50 %.
Dopo 30':

Zucchero totale 1.89 ‰
Zucchero libero 1.27 ‰
Zucchero contenuto nel plasma idrolizzato dopo dealbuminizzazione: 1.83 ‰
} Zucchero combinato 0.06 ‰, Glucosio 0.25 ‰, Maltosio 1.02 ‰

Dopo 60':

Zucchero totale 2.08 ‰
Zucchero libero 1.41 ‰
Zucchero contenuto nel plasma idrolizzato dopo dealbuminizzazione: 1.93 ‰
} Zucchero combinato 0.15 ‰, Glucosio 0.48 ‰, Maltosio 0.93 ‰

Dopo 90':

Zucchero totale 1.24 ‰
Zucchero libero 0.80 ‰
Zucchero contenuto nel plasma idrolizzato dopo dealbuminizzazione: 1.10 ‰

Zucchero combinato 0.14 ‰
Glucosio 0.26 ‰
Maltosio 0.54 ‰

L'animale muore.

LATTOSIO.

CONIGLIO G (gr. 1450).

Glicemia a digiuno:

Zucchero totale 1.25 ‰
Zucchero libero 1.14 ‰
Zucchero combinato 0.11 ‰

Zucchero contenuto nel plasma idrolizzato dopo dealbuminizzazione: 1.17 ‰

Iniezione I Unità coniglio (2 U. Cliniche Insulina Wellcome).
Dopo ore 2,45 scoppiano le convulsioni:

Zucchero totale 0.71 ‰
Zucchero libero 0.39 ‰
Zucchero combinato 0.32 ‰

Zucchero contenuto nel plasma idrolizzato dopo dealbuminizzazione: 0.41 ‰

Iniezione 5 cc. soluzione lattosio al 50 %.
Dopo 30':

Zucchero totale 1.29 ‰
Zucchero libero 0.94 ‰
Zucchero contenuto nel plasma idrolizzato dopo dealbuminizzazione: 1.22 ‰

Zucchero combinato 0.07 ‰
Glucosio 0.15 ‰
Lattosio 0.79 ‰

Dopo 60':

Zucchero totale 1.16 ‰
Zucchero libero 0.85 ‰
Zucchero contenuto nel plasma idrolizzato dopo dealbuminizzazione: 1.04 ‰

Zucchero combinato 0.12 ‰
Glucosio 0.31 ‰
Lattosio 0.54 ‰

L'animale muore.

CONIGLIO H (gr. 1345).

Glicemia a digiuno:

Zucchero totale 1.29 ‰
Zucchero libero 1.16 ‰
Zucchero combinato 0.13 ‰

Zucchero contenuto nel plasma idrolizzato dopo dealbuminizzazione: 1.16 ‰

Iniezione I Unità coniglio (2 U. Cliniche Insulina Wellcome).
Dopo ore 3,35 scoppiano le convulsioni:

Zucchero totale 0.70 ‰
Zucchero libero 0.39 ‰
Zucchero combinato 0.31 ‰

Zucchero contenuto nel plasma idrolizzato dopo dealbuminizzazione: 0.42 ‰

Iniezione 5 cc. soluzione lattosio al 50 %.
Dopo 30':

Zucchero totale	1.36 ‰		
Zucchero libero	0.99 ‰	Zucchero combinato	0.07 ‰
Zucchero contenuto nel plasma idrolizzato dopo dealbuminizzazione:	1.29 ‰	Glucosio	0.14 ‰
		Lattosio	0.85 ‰

Dopo circa 10' l'animale muore.

A differenza di quanto è avvenuto per il glucosio, la somministrazione per via parenterica di soluzioni concentrate di maltosio, lattosio e saccarosio (5 cmc. di soluzione al 50 %), non ha apportato il benchè minimo giovamento ai conigli in preda alla ipoglicemia insulinica; nonostante che questi zuccheri avessero raggiunto una notevole concentrazione nel sangue. E la prova venne data sempre dall'esito letale.

In una precedente monografia (Caltabiano, *Annali di Clinica Terapeutica*, 1925) fu da me studiato, in conigli normali il comportamento dello zucchero del sangue in seguito alla introduzione parenterale di questi biosi, ed ero venuto alle seguenti conclusioni:

a) per quanto riguarda il saccarosio avevo notato, che questo permane a lungo nel sangue, ove è invertito con molta lentezza; ed a causa dell'inversione fu registrato solamente nella prima mezz'ora dopo l'iniezione un modico aumento del glucosio circolante; mentre dopo un'ora, non ostante che la quantità del saccarosio comparsa in circolo si trovasse in aumento, il tasso del glucosio tendeva a diminuire avvicinandosi a quello a digiuno;

b) per quanto riguarda il maltosio, questo raggiunge una forte concentrazione nel sangue circolante mezz'ora dopo l'iniezione; corrispondentemente si ha una forte diminuizione del glucosio libero. Questo stato di cose però è di breve durata, in quanto che dopo un'ora si registra una cospicua elevazione del glucosio libero raggiungendo cifre anche più elevate dell'iniziale, contemporaneamente si ha una cospicua diminuizione del maltosio;

c) per quanto riguarda il lattosio, si constatava la sua rapida comparsa in circolo subito dopo l'iniezicne e di una corrispondente diminuzione del glucosio. Dopo un'ora dall'iniezione il lattosio decresceva rapidamente, mentre si notava la rielevazione del glucosio, proveniente verosimilmente dalla scissione del lattosio.

Con la somministrazione di questi tre zuccheri nella ipoglicemia insulinica, le cose sono andate molto diverse:

1) In un solo caso (Coniglio C) il saccarosio ha mostrato una lieve tendenza alla inversione; ma subito dopo l'azione insulinica ha avuto il sopravvento, il glucosio è tornato ad abbassarsi ancora di più, ed è seguita la morte dell'animale. Nel coniglio D non si è registrato nemmeno questo lieve beneficio.

2) Il maltosio, in un primo tempo, si è comportato come normalmente, facendo cioè abbassare fortemente nel circolo sanguigno il glucosio libero, mentre esso raggiungeva una non lieve concentrazione; ma è fallito nel se-

condo tempo. Difatti la sua notevole e persistente quantità nel circolo nella seconda mezz'ora deporrebbe per una sua insufficiente trasformazione in glucosio; trasformazione che nel caso nostro sarebbe ostacolata dall'insulina.

3) Il lattosio nelle linee generali ha presentato lo stesso comportamento del maltosio; per quanto abbia spiegato una azione molto più debole e incerta rispetto a quello.

Un fatto di notevole importanza colpisce ancora la nostra attenzione; dando uno sguardo alle nostre tabelle, è da rilevare un costante ed evidente aumento dello zucchero combinato durante l'ipoglicemia insulinica. Questo fenomeno, intravisto per primo da Condorelli, fu successivamente confermato da Bierry a Rathery.

Sullo zucchero combinato del sangue esiste, specialmente in questo ultimo scorcio di tempo, una vasta letteratura.

Condorelli ha fatto uno studio profondo ed accurato di questo zucchero combinato; ne ha studiato la natura chimica ed ha visto che è legato alle sole globuline del sangue; ne ha studiato l'azione biologica e, dopo aver dimostrato che lo zucchero combinato può essere fissato dagli elementi istologici del sangue, pigliando punto di partenza la curva della glicemia alimentare nei soggetti normali, è venuto alla conclusione che sotto lo stimolo della iperglicemia alimentare, in un primo tempo i tessuti fissano lo zucchero combinato del sangue (ciò corrisponde alla sua rapida diminuzione dal sangue circolante); poi questo zucchero aumenta in seguito alla successiva combinazione dello zucchero libero con le globuline; in un ultimo tempo tutto ritorna allo stato primitivo, perchè l'eccesso di zucchero combinato è fissato dai tessuti.

Ma v'ha di più; mentre nei soggetti normali la quantità dello zucchero combinato si aggira intorno al 50.55 % dello zucchero libero, nei diabetici questo tasso è fortemente diminuito, e spesso trovasi anche completa assenza di zucchero combinato. (Condorelli).

Identici risultati si sono pure riscontrati nel diabete pancreatico sperimentale; in quanto che gli animali sottoposti a spancreatizzazione, mano mano che diventano sempre più iperglicemici, presentano un costante e cospicuo abbassamento dei valori del loro zucchero combinato (Caltabiano).

La cura insulinica sia nel diabete umano sia in quello pancreatico sperimentale, mentre da una parte fa abbassare il tasso dello zucchero libero, provoca dall'altro una contemporanea comparsa e un progressivo aumento dello zucchero combinato (Condorelli, Caltabiano).

Tutti questi dati riuniti insieme, ed aggiunti a quanto è dato di vedere nella ipoglicemia da insulina nel coniglio danno consistenza all'ipotesi che il meccanismo d'azione dell'insulina consisterebbe nella trasformazione dello zucchero libero in zucchero combinato e nella fissazione di quest'ultimo al livello dei tessuti.

Assodati questi punti oscuri dell'azione dei suindicati biosi durante il periodo più critico dell'ipoglicemia insulinica, sono andato oltre; non ho atteso

lo scoppio del quadro convulsivante, ma bensì regolandomi in parte col tempo ed in parte coi fenomeni generali, ho somministrato questi zuccheri, ancora per via parenterica, nel momento in cui i conigli presentavano i primi segni dell'ipoglicemia da insulina.

Ecco il risultato delle esperienze:

TABELLA *C*.

SACCAROSIO.

CONIGLIO I (gr. 1300).

Glicemia a digiuno:

Zucchero totale 1.08 ‰
Zucchero libero 0.96 ‰
Zucchero combinato 0.12 ‰
Zucchero contenuto nel plasma idrolizzato dopo dealbuminizzazione: 0.98 ‰

Iniezione I Unità coniglio (2 U. Cliniche Insulina Wellcome).
Dopo 3 ore. (Non convulsioni):

Zucchero totale 0.78 ‰
Zucchero libero 0.50 ‰
Zucchero combinato 0.28 ‰
Zucchero contenuto nel plasma idrolizzato dopo dealbuminizzazione: 0.53 ‰

Iniezione 10 cmc. soluzione saccarosio al 50 %.
Dopo 30':

Zucchero totale 1.41 ‰
Zucchero libero 0.48 ‰
Zucchero contenuto nel plasma idrolizzato dopo dealbuminizzazione: 1.23 ‰
Zucchero combinato 0.18 ‰
Glucosio 0.48 ‰
Saccarosio 0.75 ‰

Dopo 60':

Zucchero totale 2.12 ‰
Zucchero libero 0.48 ‰
Zucchero contenuto nel plasma idrolizzato dopo dealbuminizzazione: 2.04‰
Zucchero combinato 0.08 ‰
Glucosio 0.48 ‰
Saccarosio 1.56 ‰

Dopo 90':

Zucchero totale 1.68 ‰
Zucchero libero 0.45 ‰
Zucchero contenuto nel plasma idrolizzato dopo dealbuminizzazione: 1.66 ‰
Zucchero combinato 0.02 ‰
Glucosio 0.45 ‰
Saccarosio 1.21 ‰

Dopo ore 4,30 dall'iniezione dell'insulina scoppiano le convulsioni:

Zucchero totale 1.32 ‰
Zucchero libero 0.39 ‰
Zucchero contenuto nel plasma idrolizzato dopo dealbuminizzazione: 1.32 ‰
Zucchero combinato 0.00 ‰
Glucosio 0.39 ‰
Saccarosio 0.93 ‰

L'animale muore.

MALTOSIO.

Coniglio L (gr. 1650).

Glicemia a digiuno:

Zucchero totale	1.21 ‰	Zucchero contenuto nel plasma idrolizzato dopo dealbuminizzazione: 1.21 ‰
Zucchero libero	1.21 ‰	
Zucchero combinato	0.00 ‰	

Iniezione I Unità coniglio (2 U. Cliniche Insulina Wellcome).
Dopo ore 2,50. (Non convulsioni):

Zucchero totale	0.75 ‰	Zucchero contenuto nel plasma idrolizzato dopo dealbuminizzazione: 0.55 ‰
Zucchero libero	0.52 ‰	
Zucchero combinato	0.23 ‰	

Iniezione sottocutanea 10 cmc. di soluzione di maltosio al 50 %.
Dopo 30':

Zucchero totale	1.89 ‰		
Zucchero libero	1.27 ‰	Zucchero combinato	0.06 ‰
Zucchero contenuto nel plasma idrolizzato dopo dealbuminizzazione:	1.83 ‰	Glucosio	0.25 ‰
		Maltosio	1.02 ‰

Dopo 60':

Zucchero totale	2.31 ‰		
Zucchero libero	1.71 ‰	Zucchero combinato	0.02 ‰
Zucchero contenuto nel plasma idrolizzato dopo dealbuminizzazione:	2.29 ‰	Glucosio	0.67 ‰
		Maltosio	1.04 ‰

Dopo 90':

Zucchero totale	1.66 ‰		
Zucchero libero	1.24 ‰	Zucchero combinato	0.00 ‰
Zucchero contenuto nel plasma idrolizzato dopo dealbuminizzazione:	1.66 ‰	Glucosio	0.49 ‰
		Maltosio	0.75 ‰

Dopo ore 5,30 dall'iniezione d'insulina scoppiano le convulsioni:

Zucchero totale	1.02 ‰		
Zucchero libero	0.70 ‰	Zucchero combinato	0.06 ‰
Zucchero contenuto nel plasma idrolizzato dopo dealbuminizzazione:	0.96 ‰	Glucosio	0.24 ‰
		Maltosio	0.46 ‰

L'animale muore.

LATTOSIO.

Coniglio M (gr. 1320).

Glicemia a digiuno:

Zucchero totale	1.17 ‰	Zucchero contenuto nel plasma idrolizzato dopo dealbuminizzazione: 1.03 ‰
Zucchero libero	1.00 ‰	
Zucchero combinato	0.17 ‰	

Iniezione I Unità coniglio (2 U. Cliniche Insulina Wellcome).
Dopo ore 2,30. (Non convulsioni):

Zucchero totale	0.80 ‰	Zucchero contenuto nel plasma idrolizzato dopo dealbuminizzazione: 0.53 ‰
Zucchero libero	0.50 ‰	
Zucchero combinato	0.30 ‰	

Iniezione sottocutanea 10 cmc. soluzione di lattosio al 50 %.

Dopo 30':

Zucchero totale	2.07 ‰		
Zucchero libero	1.46 ‰	Zucchero combinato	0.21 ‰
Zucchero contenuto nel plasma idrolizzato dopo		Glucosio	0.32 ‰
dealbuminizzazione:	1.86 ‰	Lattosio	1.14 ‰

Dopo 60':

Zucchero totale	2.51 ‰		
Zucchero libero	1.88 ‰	Zucchero combinato	0.14 ‰
Zucchero contenuto nel plasma idrolizzato dopo		Glucosio	0.49 ‰
dealbuminizzazione:	2.37 ‰	Lattosio	1.39 ‰

Dopo ore 4,15 dall'iniezione d'insulina scoppiano le convulsioni:

Zucchero totale	1.91 ‰		
Zucchero libero	1.47 ‰	Zucchero combinato	0.06 ‰
Zucchero contenuto nel plasma idrolizzato dopo		Glucosio	0.39 ‰
dealbuminizzazione:	1.85 ‰	Lattosio	1.08 ‰

L'animale muore.

Volendo commentare i risultati di queste nostre ultime esperienze, dobbiamo ammettere, che nonostante sia stata iniettata una maggiore quantità di saccarosio, lattosio e maltosio, e prima ancora che lo zucchero libero del sangue abbia raggiunto valori al disotto di 0.45 ‰, tasso in cui invariabilmente scoppia il tipico quadro convulsivo, pur tuttavia questi zuccheri non sono stati capaci di salvare dalla morte gli animali.

Unico giovamento prodotto è stato quello di aver ritardato di qualche ora le convulsioni e quindi la morte.

Il saccarosio, per quanto comparso in forte concentrazione nel sangue, non si è invertito neanche per poco in glucosio; un accenno di scissione ha presentato il maltosio, ed un po' di meno il lattosio; ma il beneficio è stato effimero e di breve durata; dopo di che il glucosio libero è ritornato ad abbassarsi notevolmente, sono sopravvenute le convulsioni ed è seguito l'esito letale.

Dallo studio della somministrazione per via parenterica degli zuccheri da me adoperati sui sintomi dell'ipoglicemia insulinica, si può concludere:

1) Il glucosio agisce specificamente in quanto vince rapidissimamente tutti i fenomeni nervosi prodotti dall'azione ipoglicemizzante dell'insulina e rialza il tasso dello zucchero libero nel sangue.

2) Il saccarosio, il lattosio, il maltosio iniettati, durante la crisi convulsiva provocata dall'insulina, pur assorbendosi rapidamente e comparendo in forte concentrazione nel sangue circolante, non esplicano azione benefica alcuna; per il semplice fatto che manca loro la possibilità di potersi trasformare in glucosio, trasformazione che normalmente avviene, ma in questo caso pare ostacolata dall'insulina.

Questi zuccheri, poi iniettati nella fase ipoglicemica, però ancora non convulsiva, hanno il potere di fare ritardare solo per poco tempo (circa un'ora) lo scoppio delle convulsioni e quindi la morte degli animali.

3) Costantemente nella fase ipoglicemica insulinica all'abbassamento dello zucchero libero del sangue, corrisponde un notevolissimo aumento dello zucchero combinato.

***

Vivi ringraziamenti al mio Maestro Prof. G. Zagari, per avermi sapientemente guidato nello svolgimento di queste ricerche.

Luglio, 1925.

BIBLIOGRAFIA.

Aron M. E.-Simon R. *Notion nouvelle sur la function endocrine du pancreas.* Cpt. rend. Soc. Biol., Paris, 573, 1923.

Bantig F. G., Best C., Collip I. B., Macleod I. I. R., Noble E. C. *The effect of pancreatic extract on normal rabbit.* Americ. Journ. of Pysiol., 1922.

Bantig F. G., Best C. H. *The internal secretion of the pancreas.* Journ. of Laborat. a. Clin. Med., 1922.

Bantig F. G., Best C. H. *Pancreatic extracts.* Journal of Laborat. a. Clin. Med., 1922.

Bantig F. G., Best C. H., Doffin G. M., Gilchrist I. A. *Quantitative parallelism of effect of insulin in man, dog and rabbit.* Americ. Journ. of Phisiol., 1923.

Bierrj-Bathery. Cpt. rend. Soc. Biol., Paris, 1923.

Caltabiano D. *Sul comportamento dello zucchero combinato del sangue sotto lo stimolo insulinico nel diabete pancreatico sperimentale.* I Problemi della Nutrizione, 1925.

Id. *Sul comportamento dello zucchero libero e dello zucchero combinato del sangue dopo introduzione per via parenterale di glucosio e levulosio.* Annali di Clinica Terapeutica, 1925.

Id. *Sul comportamento dello zucchero normale del sangue in seguito alla introduzione parenterale di alcuni biosi.* Annali di Clin. Terapeutica, 1925.

Condorelli L. *Lo zucchero combinato del sangue.* Policlin., Sez. med., 1923.

Id. *Sul meccanismo dell'ipoglicemia insulinica.* Bull. ed Atti della R. Accademia Medica di Roma, 1923-24.

Id. *Natura chimica e significato biologico dello zucchero combinato del sangue.* Annali di Clinica Terapeutica, 1924.

Id. *Sulla possibilità del dosaggio di alcuni biosi nei liquidi organici.* I Problemi della Nutrizione, 1925.

Diamare V. *Documenti per la storia della teoria insulare del diabete e sui precedenti dell'insulina.* Arch. di Fisiol., 1924.

Id., Kuliabko A. *Zur Frage nach der physiologischen Bedeutung der Langerkausschen Insulin in Pankreas.* Zentralbl. f. Phys., 1904.

Gley E. *Action extraits de pancréas sclérosé sur des chiens diabétiques (par extirpation du pancreas).* Cpt. rend. Soc. Biol., Paris, 1922.

Introzzi P. *Azione dell'insulina sulla reazione iperglicemica e sulla glicosuria alimentare;* I Problemi della Nutrizione, 1925.

Murlin I. R., Clough H. D., Bibbs C. B. F., Stokes A. M. *Aqueous extracts of pancreas.* Journal of Biol. Chem., 1923.

Moschini A. Boll. Soc. Med. Chir. di Pavia, 1924.

Noble E. C., Maclecd I. I. *The influence of sugars and other substances on the toxic effects of insulin.* Americ. Journ. of Phisiol., 1923.

Sammartino U. e Liotta D. *Sull'azione fisiologica dell'insulina.* Arch. Farm. Sperim. Scienze Affini, 1923.

Sardelli A. *Mode de preparation de l'insulin.* Cpt. rend. Soc. Biol., Paris, 1923.

Witzemann E. S. a. Livshis L. *The action of proteolytic enzymes upon insulin.* Journ. of Biol. Chem., 1923.

III.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. V. ASCOLI

Modificazioni della pressione arteriosa e del contenuto del calcio nel sangue in seguito all'irradiazione delle capsule surrenali [1]

per il dott. ARNALDO POZZI, assistente v.

I rapporti tra capsule surrenali e pressione sanguigna sono stati studiati da tempo. Al 1896 risalgono le prime ricerche dei fisiologi inglesi Oliver e Schafer sull'azione degli estratti surrenali sulla pressione arteriosa e sul cuore. A queste prime ricerche seguirono quelle di Cibulsky, Langloss, ecc., e di altri AA. finchè nel 1901 Takamine riusciva ad estrarre il principio attivo della parte midollare delle capsule surrenali, l'adrenalina, che presentava le stesse proprietà ipertensive degli estratti totali dei surreni.

Le osservazioni di molti autori mediante iniezioni sottocutanee, endovenose e endomuscolari di adrenalina hanno portato ad ammettere come questa nella circolazione generale sia destinata a mantenere il tono arterioso.

In altri termini si ritiene da molti che l'azione dell'adrenalina sia essenzialmente periferica sulle terminazioni simpatiche delle fibre liscie, per cui iniezioni ripetute di adrenalina possono produrre alterazioni degenerative necrotiche delle pareti dei piccoli e dei grossi vasi.

Ma le conclusioni e l'interpretazione dei fatti osservati sono tutt'altro che concordi.

Le alterazioni vasali provocabili, ad esempio, nel coniglio e che ricordano l'arteriosclerosi umana sembrano, secondo alcuni AA., dovute, più che all'azione ipertensiva dell'adrenalina, ad un'azione tossica sulle pareti vasali e se pure l'ipertensione può essere chiamata in causa come fattore secondario, le alterazioni anatomo-patologiche hanno tuttavia dimostrato la differenza fra l'arteriosclerosi umana e l'arterionecrosi adrenalinica ove le lesioni sono in prevalenza mesoarteritiche.

Ricerche sperimentali e cliniche hanno cercato inoltre di dimostrare l'importanza dell'adrenalina nella pressione vasale. Secondo alcuni AA. infatti sembra che alla iperadrenalinemia corrisponda ipertensione vasale e viceversa una diminuzione del quantitativo dell'adrenalina nel sangue porta quasi sempre all'ipotensione.

Ma l'azione ipertensiva dell'adrenalina è tutt'altro che completamente dimostrata e specialmente gli studi sulla pressione S. dopo surrenalectomia (Ca-

(1) Comunicazione fatta al Congresso di Medicina Interna, ottobre 1924.

mus, Langlois) e dopo l'esclusione delle capsule surrenali con la legatura delle vene surrenali (Joung) sembrano dimostrare una scarsa influenza sulla pressione arteriosa.

A tutto questo si aggiungano le difficoltà per la ricerca ed il dosaggio dell'adrenalina nel sangue. Le osservazioni eseguite recentemente da Tornade e Chabrol coll'anastomosi surreno-giugulare hanno però rimesso in onore la questione dei rapporti adrenalina-pressione vasale pervenendo alla conclusione che la pressione arteriosa è mantenuta, in condizioni normali, da quantità minime di adrenalina non facilmente dosabile con i comuni metodi d'indagine.

L'influenza della radioterapia sui surreni e in via secondaria sulla pressione sanguigna è stata studiata da molti anni, sin dalle prime ricerche sui rapporti adrenalina e pressione vasale.

Zimmern e Cottenot tentarono per i primi di irradiare le capsule surrenali allo scopo di ottenere modificazioni della pressione arteriosa, partendo dal concetto che negli individui ipertesi va chiamata in causa l'iperattività delle capsule surrenali.

Essi irradiarono le capsule surrenali prendendo come punto di centro, un punto situato qualche centimetro all'esterno della colonna vertebrale all'altezza della XII costa e impiegando raggi duri filtrati attraverso 1 mm. di all. e dando 3 H per seduta.

Con l'irradiazione delle surrenali essi ottennero costantemente subito dopo le irradiazioni un abbassamento della pressione più o meno duraturo.

D'altra parte negli animali non furono riscontrate alterazioni renali nè presenza di albumina nelle urine: le capsule surrenali apparivano normali.

Questi risultati furono confermati dai Eisler e Husch i quali, sperimentando sugli animali, constatarono come fosse possibile somministrare sulle capsule surrenali dosi di raggi considerevoli senza che la funzione renale fosse alterata; di più iniettando nei conigli l'estratto surrenale di animali irradiati ottennero elevazioni della pressione meno alte e meno persistenti che iniettando estratto surrenale normale.

Alcune esperienze del Ghilarducci praticate fin dal 1908 mettevano invece in evidenza la possibilità di alterazioni delle capsule surrenali con l'irradiazione: sperimentando sulle cavie egli potè riscontrare le capsule surrenali più che triplicate di volume con aumento specialmente della sostanza midollare. All'esame microscopico si notava rigonfiamento torbido degli epiteli e necrosi cellulare.

Irradiando un caso di morbo di Addison, l'A. pur avendo constatato un miglioramento nelle forze e una lieve diminuzione del colorito bronzino, non ebbe a notare alcuna variazione della pressione arteriosa.

In seguito Groedel irradiando sulle capsule surrenali (2 H durezza 10-12 Weh) individui ipertesi vide che la pressione sanguigna presentava scarse modificazioni, mentre Levy-Dohrn e Weinstein irradiando le regioni surrenali in

casi nei quali i surreni dovevano ritenersi sani e in cui l'irradiazione era indicata per altre ragioni (tumore della pelle del dorso dopo intervento per t. b. c.) pur non riscontrando grandi variazioni nella pressione sanguigna, ottennero modificazioni da 10 a 15 mm. di mercurio.

Circa la tecnica essi usavano la dose eritema (dal 33 al 100 %) con filtro d'alluminio di 3 mm. calcolando quindi l'azione sui surreni dal 10 al 35 %. Agli AA. sembrò che in realtà sotto le piccole e dosi medie si osservano delle variazioni della pressione del sangue, specialmente quando si irradi presso l'XI dorsale, cioè sui surreni.

Ma più recentemente ancora Stephan insisteva sulla conclusione che un effetto clinico nel senso di un abbassamento della pressione arteriosa non era possibile raggiungere con l'irradiazione dei surreni, nel mentre che Weinstein, in un suo secondo lavoro, irradiando le capsule surrenali in individui normali, ebbe a riscontrare un aumento della pressione. Franco e Landolfi praticando il sondaggio potenziale dei surreni nella tubercolosi allo scopo di vedere come funziona il surreno e di misurare la forza e la resistenza dello stesso, quando i segni della insufficienza surrenale non esistono ancora, e la sua capacità funzionale quando la insufficienza surrenale si è manifestata, hanno irradiato i surreni mediante dose a tipo di eccitamento, ed hanno veduto che esistono variazioni della pressione sanguigna, consistenti ora in un abbassamento ora in un aumento della pressione arteriosa con aumento o non delle contrazioni cardiache e della frequenza del polso.

Le ricerche di Goldscheider e quelle di Frankel e Geller che in soggetti ammalati e su animali hanno studiato i rapporti tra irradiazione dell'ipofisi e attività dell'ovaio, sembrano mettere in evidenza l'importanza dell'ipofisi nella pressione del sangue, mentre le osservazioni di Groedel sulle manifestazioni climateriche delle donne, nelle quali non è infrequente all'infuori di qualunque lesione renale un aumento della pressione sanguigna che può essere chiamata climaterica o preclimaterica a seconda della comparsa, mostrano l'importanza che sulla pressione del sangue può avere l'irradiazione dell'ovaio.

I lavori di David, Hirsch, Arnoldt interessanti dal punto di vista della secrezione adrenalinica non parlano affatto della pressione arteriosa; questi autori ricercando l'adrenalina col metodo di Folin modificato da Quantmayer e Autenrieth prima e dopo somministrazione del 100-75-50-25 della HED sotto 1/2 di zinco (1. 2, 3 mm. di zinco) hanno riscontrato che dopo 8 giorni il contenuto di adrenalina delle capsule surrenali è sempre aumentato cominciando dalla dose 1/4 della HED.

Holfelder e Peiper con irradiazioni intensive delle capsule surrenali, ottennero in due casi il manifestarsi di una sindrome addisoniana e ripetendo ricerche analoghe nelle cavie videro che con dosi corrispondenti al 60 % di HED le lesioni rimanevano limitate alla corticale. Gli AA. tuttavia sono dell'avviso di escludere anche nell'irritazione gastrica i surreni per il timore di possibili complicazioni.

Al fine stesso di tutte queste ricerche è assai importante quindi di stabilire la radiosensibilità delle capsule surrenali che a seconda dei vari AA. e a seconda delle varie esperienze, appare più o meno alta.

Ricerche personali. — Allo scopo di portare un contributo sulla questione tuttora insoluta dei rapporti fra adrenalina e pressione sanguigna, abbiamo creduto riprendere l'argomento e studiare il comportamento della pressione arteriosa, dopo irradiazione delle capsule surrenali, tenendo presente che la risposta alla irradiazione dei surreni deve, con ogni probabilità, avere durata a seconda dello stato funzionale dei surreni.

Le esperienze sono state eseguite in:

a) animali da esperimento;
b) individui normali;
c) individui ipertesi od obesi.

Come animali da esperimento abbiamo scelto cani giovani, i quali venivano posti ad un regime alimentare fisso. La pressione arteriosa normale veniva determinata con due prese giornaliere (mattina e sera a distanza dai pasti) mediante l'oscillometro del Pachon applicando il bracciale in corrispondenza della femorale.

In genere gli animali venivano tenuti in osservazione per circa una settimana e solo dopo che si era stabilito che i valori della pressione erano costanti, si procedeva all'irradiazione. Alcuni erano trattati con la dose a tipo distruggente, altri con quella che i radiologi ritengono come tipo di eccitamento.

Tecnica dell'irradiazione. — Le irradiazioni sono state praticate con apparecchio Cardolle tipo bete, tubo Coolidge metro (limitatore 6 × 8).

Per la dose a tipo distruggente, l'irradiazione fu somministrata da 30 a 40 minuti (in alcuni casi fino a 60) o senza filtro o con filtro di 0.75 mm. di zinco, in modo che sulle capsule surrenali fosse andata nell'uno e nell'altro caso una dose che deve aggirarsi sul 70-80 % filtrando attraverso 0.75 mm. di zinco. Si ritiene comunemente che la profondità delle capsule surrenali nel cane dalla pelle del dorso sia di circa 3 cm., mentre nell'uomo di circa 5 cm. (Levy-Dorn). Inoltre i controlli ionoquantimetrici hanno dato che a 10 cm. di profondità l'apparecchio col tubo di esperimento dava il 19 % della dose eritema (40 minuti).

Nell'irradiazione a tipo eccitante abbiamo tenuto presente di somministrare sulle capsule surrenali dal 5 all'8 %, dose che si ritiene secondo la proporzione 1: 9, 1: 12 (dose eccitante e dose distruggente) come la dose atta ad eccitare gli organi parenchimatosi.

Per le ricerche sull'uomo abbiamo somministrato sulla pelle circa 1-3/4-1/2 HED e nel tipo di eccitamento una dose tale che andasse da 5 a 8 % dell'HED sulle capsule surrenali stesse.

Il comportamento della pressione sanguigna negli animali irradiati, espresso in grafiche, mostra che:

1) alla radioterapia praticata sui surreni nei cani seguono costantemente variazioni di pressione. Se la irradiazione dei surreni è fatta ad alta dose

ed in una sola volta, le variazioni di pressione consistono verso il 3-4° giorno in un aumento della pressione stessa sia minima che massima; l'aumento è progressivo sicchè nell'insieme la curva di pressione prende quasi una figura a scala fino al periodo di fastigio che viene raggiunto dopo 6 o 7 giorni, si mantiene tale per 2-3 giorni dopodichè torna a discendere verso i valori normali.

Verso il 20° giorno si verifica un secondo aumento più o meno duraturo con i medesimi caratteri del precedente e con una curva di discesa varia a seconda della dose somministrata.

Così nella grafica N. 1 la pressione del valore normale di 180 mm. di Hg, dopo 6 giorni dall'irradiazione raggiunse i 250 mm., rimase tale per 3 giorni, indi lentamente cominciò a discendere per tornare poi a risalire verso il 20° giorno dall'irradiazione raggiungendo i medesimi valori del 1° aumento;

2) il periodo compreso fra i due aumenti, segnati dalla curva presenta oscillazioni varie a seconda del tipo d'irradiazione.

Se l'irradiazione ad alta dose è praticata filtrata (zinco) il periodo fra le due curve tende ad oscillare attorno ai valori normali ed iniziali; se l'irradiazione è senza filtro, le oscillazioni dei periodi intermedi appaiono più profonde (graf. 2).

3) a seconda della dose somministrata, i valori della curva dopo il 20° giorno appaiono differenti.

Se la dose è stata minore a quella dell'HED la pressione tende a riportarsi verso la norma con un periodo più o meno oscillante (grafica 3).

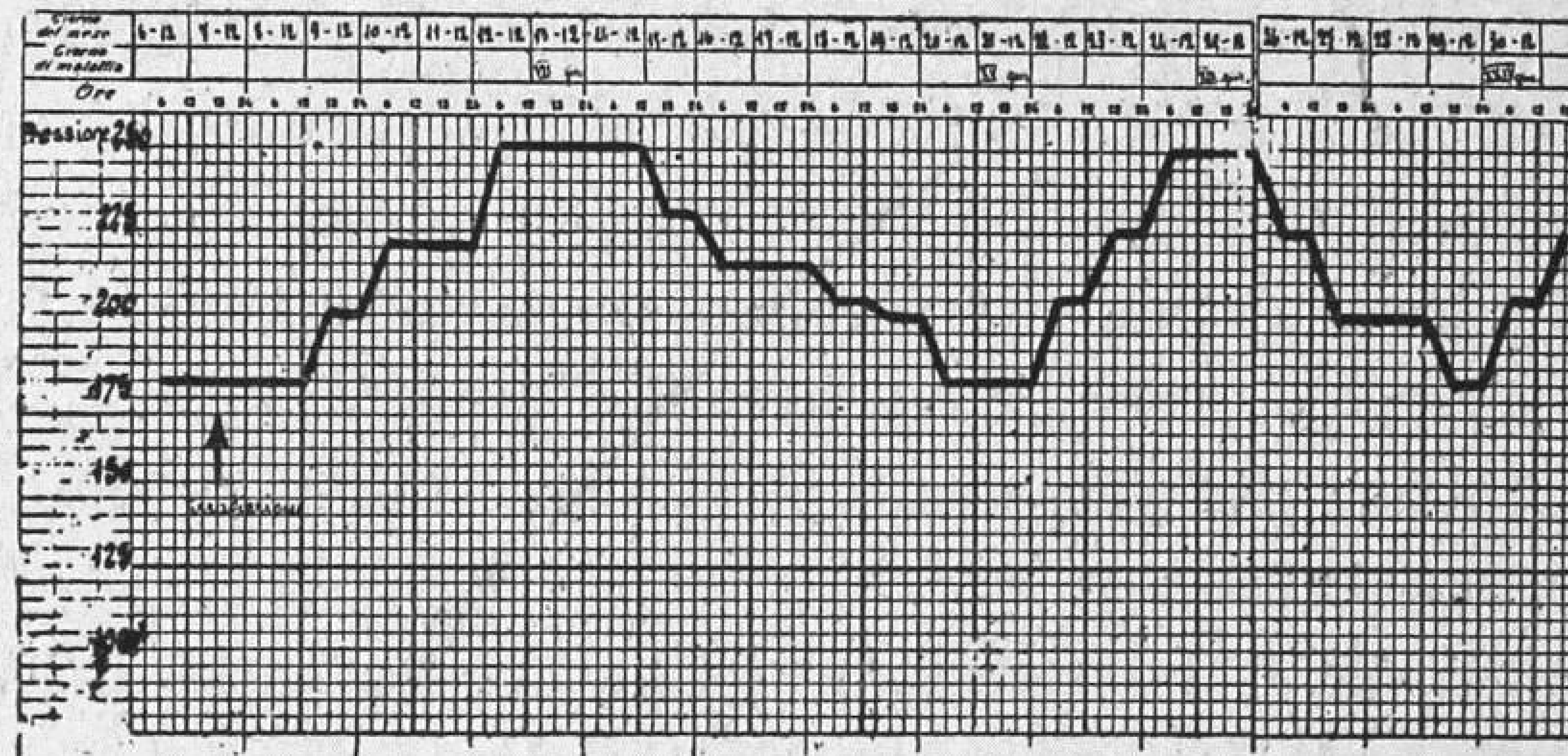
Se la dose somministrata sui surreni è stata alta (oltre HED) si assiste dopo il secondo aumento transitorio ad un abbassamento notevole della pressione, spesso seguito dalla morte dell'animale (graf. 4);

4) se la dose somministrata sui surreni è del tipo di eccitamento (5-8 % HED) la pressione, dopo un aumento transitorio che comincia verso il quinto giorno e che raggiunge il massimo al nono giorno, torna ben presto ai valori iniziali tanto che al ventesimo giorno la pressione è uguale a quella prima dell'irradiazione (grafica 5);

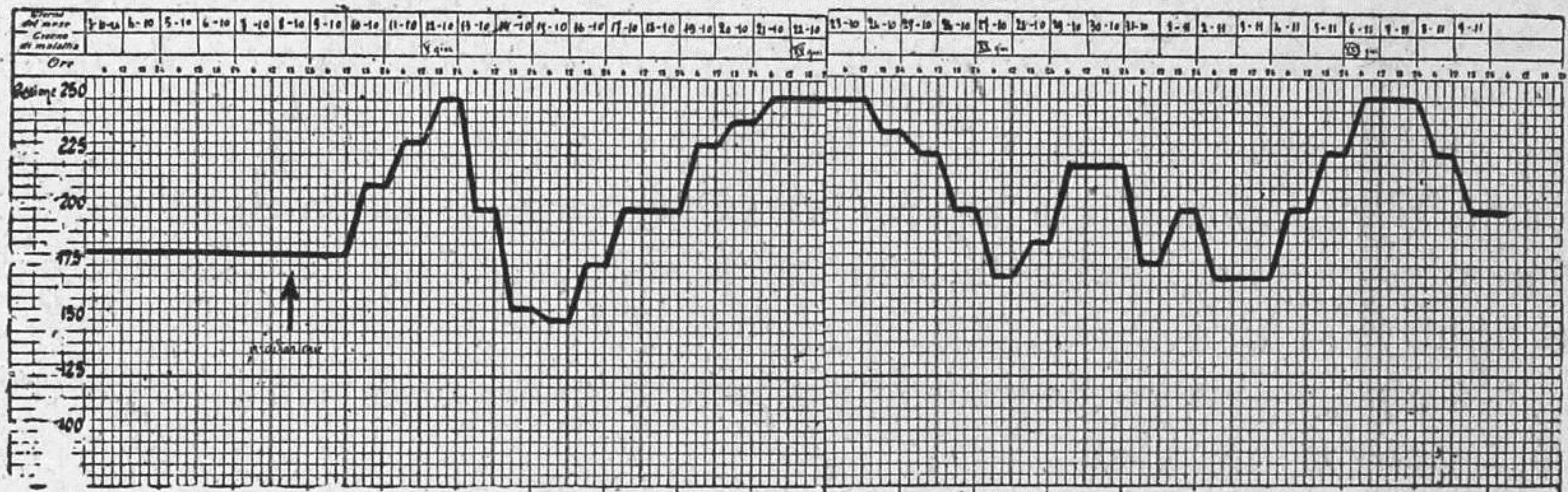
5) in individui normali l'irradiazione dei surreni a dose varia non produce che scarse ed indecise modificazioni dei valori della pressione. Dopo l'irradiazione, per es., a tipo di eccitamento, si assiste ad un periodo oscillante della pressione intorno alla norma con un ritorno più o meno rapido a quella iniziale (grafica 6);

6) anche in individui obesi od ipertesi l'irradiazione surrenale ad alta dose porta a modificazione dei valori della pressione (Grafiche n. 7 e 8) ma in rapporto ad una possibile azione terapeutica, le oscillazioni, per quanto talvolta con tendenza alla diminuzione, appaiono piccole, incostanti e specialmente a carico della pressione minima.

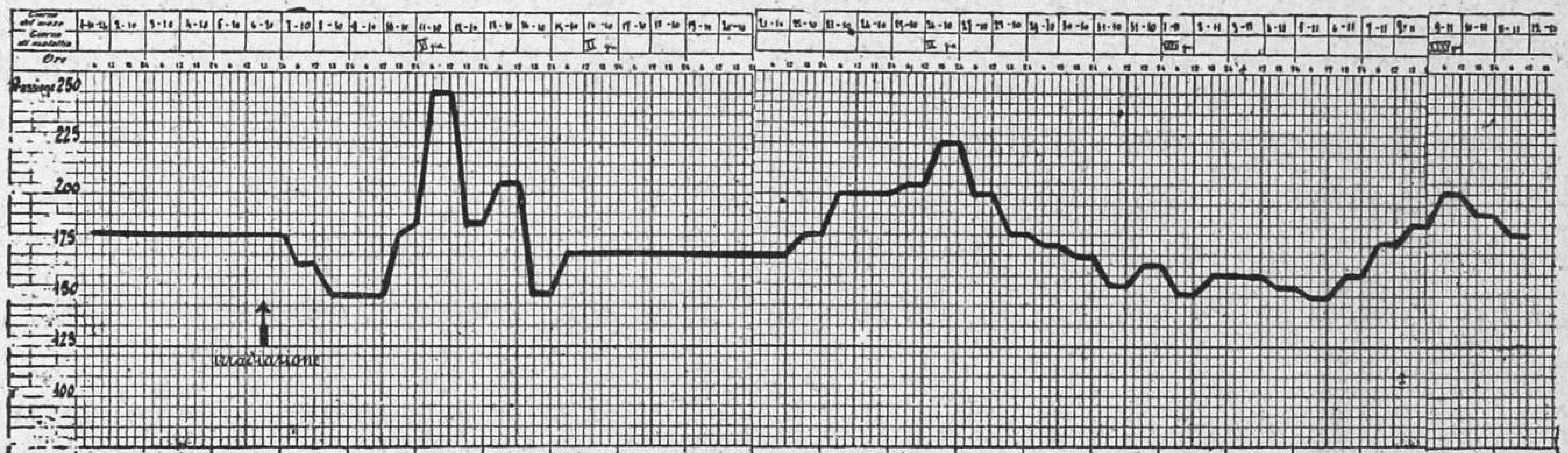
Riepilogando, dunque, noi possiamo concludere che all'irradiazione delle capsule surrenali nei cani seguono modificazioni costanti della pressione.



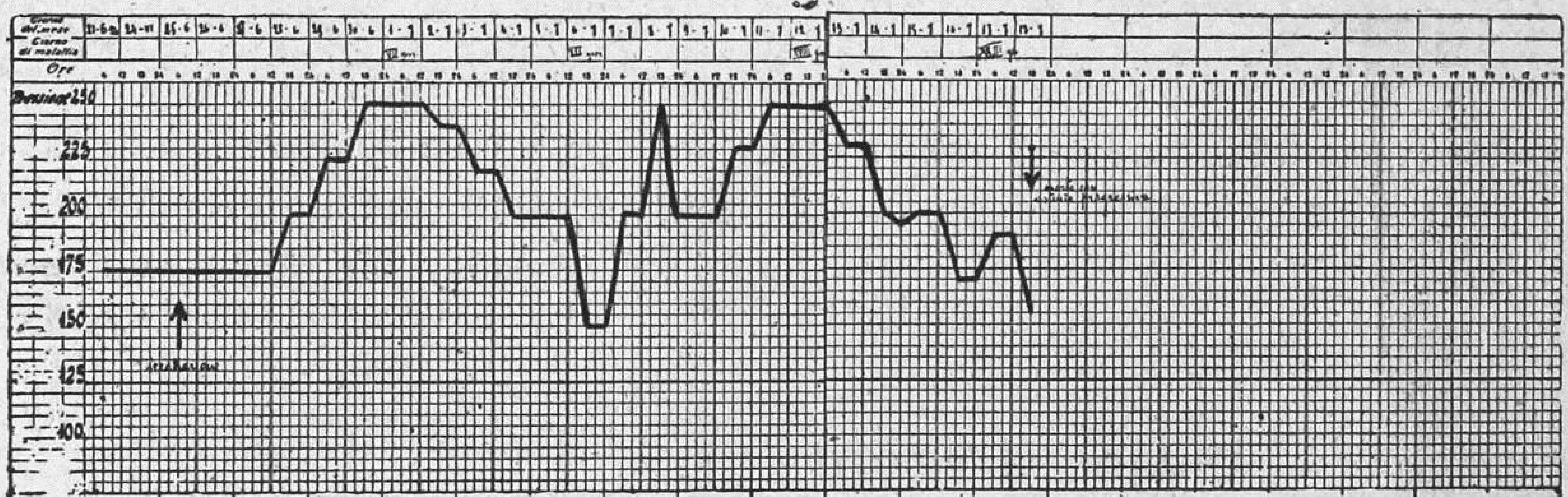
Grafica N 1.



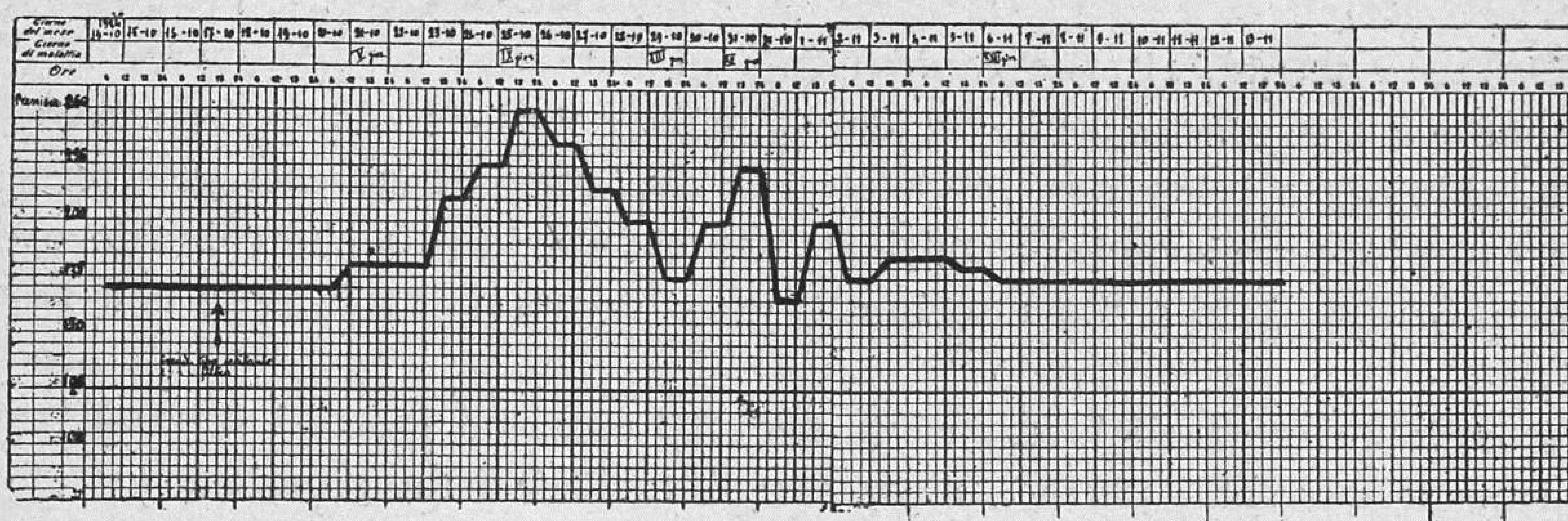
Grafica N. 2.



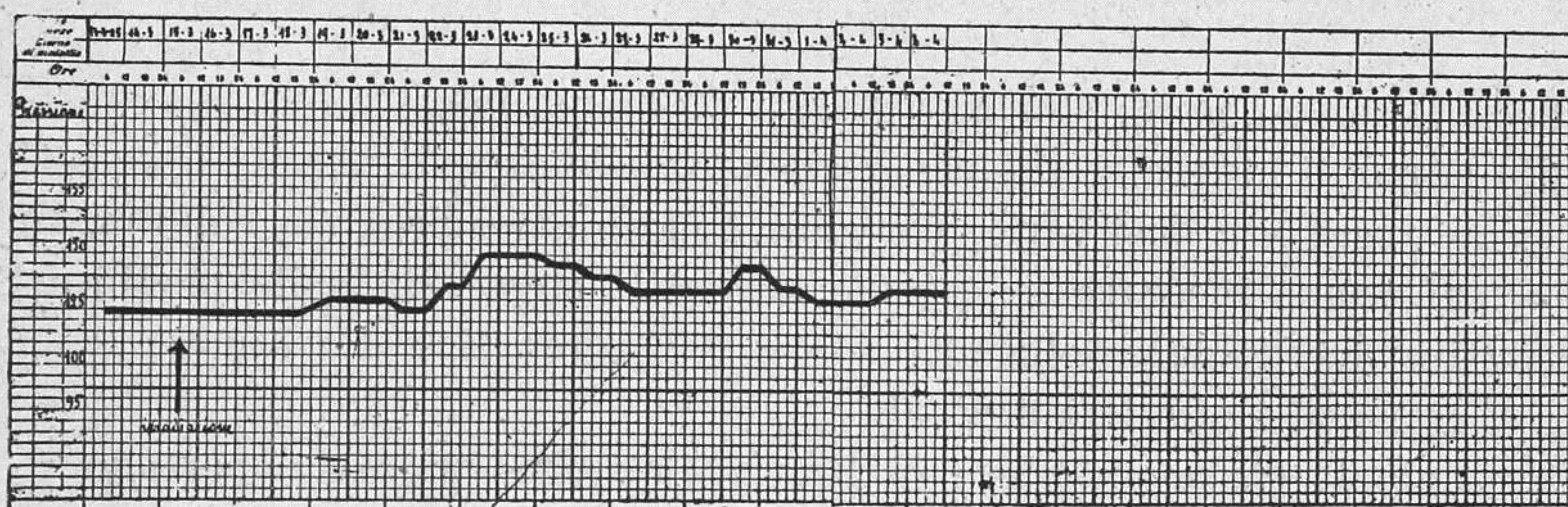
Grafica N. 3.



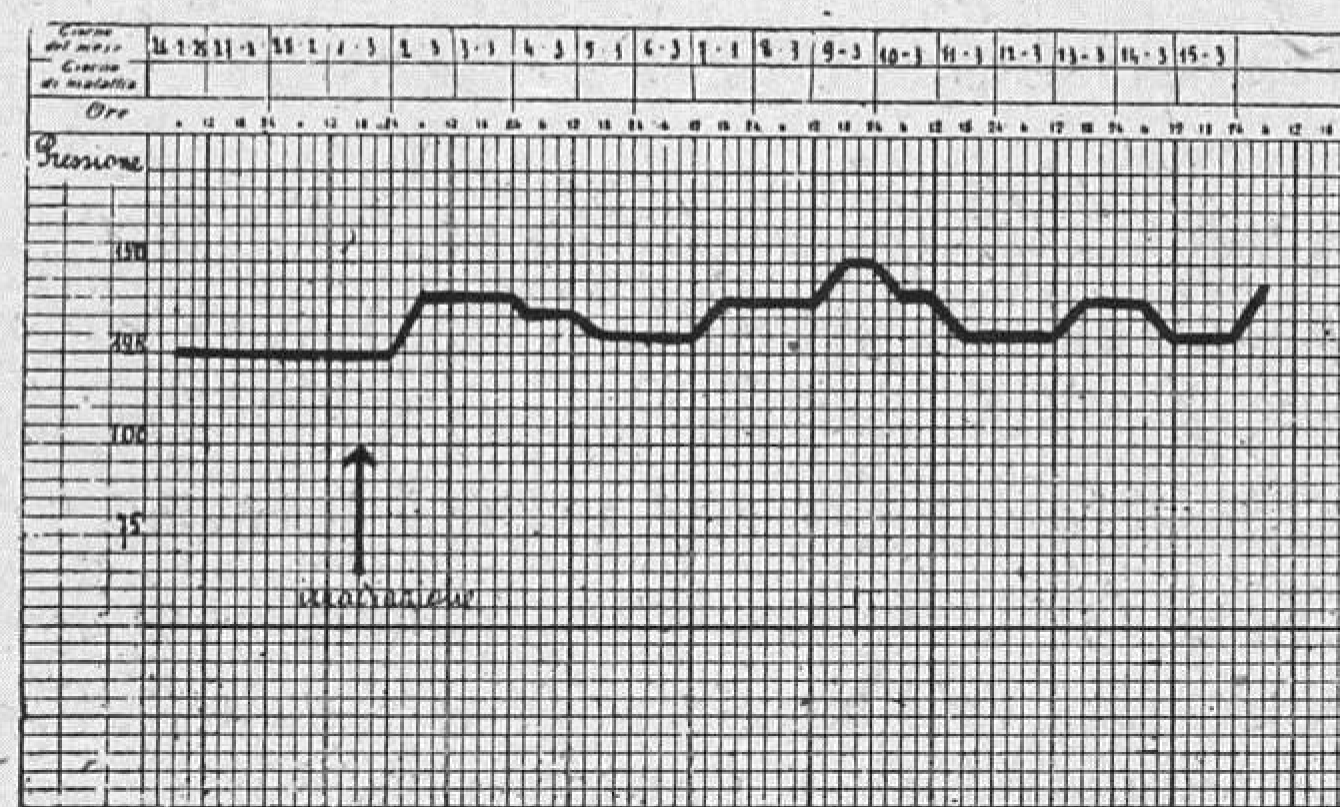
Grafica N. 4.



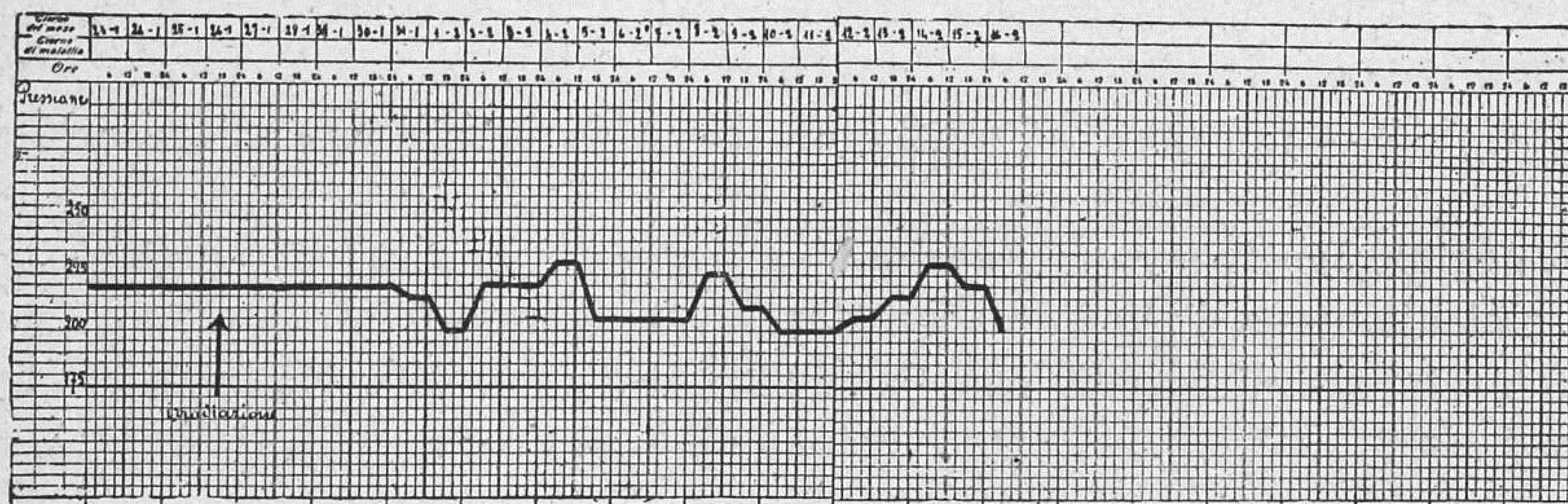
GRAFICA N. 5.



GRAFICA N. 6.



GRAFICA N. 7.



GRAFICA N. 8.

In seguito ad una terapia a dose modica la curva della pressione, dopo un temporaneo aumento, ritorna rapidamente al normale; quando invece le dosi sono state a tipo distruggente la curva della pressione, dopo l'irradiazione, prende un aspetto irregolare, in genere con due aumenti spiccati caratteristici (sesta e ventesima giornata) seguiti da una caduta brusca che coincide o con la morte dell'animale o con un ritorno verso la norma se la dose non fu eccessiva.

In individui normali invece ed in soggetti obesi od ipertesi, l'irradiazione delle capsule surrenali porta a scarse modificazioni della pressione arteriosa, ma più che l'aumento della massima, tende a prevalere la diminuzione della pressione minima.

Recentemente i proff. Marino e Milani (1) hanno iniziato una serie di ricerche allo scopo di accertare il comportamento delle capsule surrenali sotto l'influenza dei raggi X a dosi varie, portando la loro attenzione sia sulle modificazioni a cui vanno incontro le capsule surrenali stesse sia sulle modificazioni quantitative dei lipoidi, della glicemia e dell'adrenalina del sangue nei vari momenti successivi alle irradiazioni.

Seguendo lo stesso indirizzo di lavoro, abbiamo creduto opportuno ricercare, parallelamente alla pressione, quali variazioni subisce il calcio nel sangue sotto l'influenza delle irradiazioni delle capsule surrenali e cioè allo scopo anche di accertare se eventualmente esistono rapporti tra capsule surrenali e calcio del sangue e se all'aumento della pressione non possa concorrere anche il calcio.

Il materiale del quale ci siamo serviti è stato il medesimo adoperato per la determinazione della pressione arteriosa; fra i vari metodi per il dosaggio del calcio nel sangue è stato da noi scelto quello di Kramer e Tisdall con la modificazione stabilita da Tisdall nel suo ultimo lavoro.

Esso è semplice e di facile esecuzione; consiste nella precipitazione del calcio del sangue, per mezzo dell'ossalato d'ammonio, allo stato di ossalato di calcio ed in successive dissoluzioni dell'ossalato in un eccesso di acido ossalico. L'acido ossalico in eccesso viene dosato per mezzo del permanganato di potassio. In un tubo da centrifuga a 2 cmc. di siero, si aggiungono 2 cmc. di acqua distillata e 1 cmc. di una soluzione satura di ossalato di ammonio. Si mescola e si lascia in riposo per 1 ora, indi si centrifuga per 5 m.' e si allontana il liquido soprastante al precipitato che rimane aderente alle pareti del tubo.

Si aggiungono 2 cmc. di soluzione ammoniacale al 2 %; si centrifuga per 5 m.' e si allontana il liquido soprastante per decantazione.

Il precipitato si scioglie con l'aggiunta di 2 cmc. di acido solforico normale per circa 1 minuto in bagno-maria. Quindi si procede alla titolazione per

(1) Lavoro in corso di pubblicazione.

mezzo di una soluzione centesimo normale di permanganato di potassio. Il colorito rosa che il liquido prende, deve permanere almeno per un minuto.

I cmc. di permanganato adoperati, moltiplicati per 10, danno il quantitativo in milligrammi di calcio per 100 di siero di sangue.

Riportiamo alcuni casi delle nostre esperienze:

I — (cane):
6 dicembre 1924: Calcio nel sangue mg. 20; pres. art. 180.
7 dicembre 1924: irradiaz. caps. surrenali tipo distrug. 30'.
8 dicembre 1924: calcio nel sangue mg. 15; pres. art. 180.
27 dicembre 1924: calcio nel sangue mg. 18; pres. art. 200.
31 dicembre 1924: calcio nel sangue mg. 19; pres. art. 225.

II. — (cane):
20 novembre 1924: calcio nel sangue mg. 18 %; pres. art. 175.
22 novembre 1924: irrad. caps. surrenali tipo eccitante 5 m'.
23 novembre 1924: calcio nel sangue mg. 20 %; pres. art. 175.
27 novembre 1924: calcio nel sangue mg. 18 %; pres. art. 225.
31 novembre 1924: calcio nel sangue mg. 18 %; pres. art. 250.

III. — (individuo normale):
13 marzo 1925: calcio nel sangue 13 %; pres. art. 125.
14 marzo 1925: irradiaz. caps. surrenali tipo distruggente 12 m'.
24 marzo 1925: calcio nel sangue mg. 12 %; pres. art. 150.
31 marzo 1925: calcio nel sangue mg. 5 %; pres. art. 135.

IV. — (individuo obeso):
28 febbraio 1925: calcio nel sangue mg. 16 %; pres. art. 125.
1° marzo 1925: irradiazione cap. surrenali tipo distruggente 45 m'.
9 marzo 1925: calcio nel sangue mg. 8 %; pres. art. 150.
15 marzo 1925: calcio nel sangue mg. 8 %; pres. art. 150.

V. — (individuo iperteso):
26 gennaio 1925: calcio nel sangue mg. 15 %; pres. art. 220.
27 gennaio 1925: irrad. caps. surrenali tipo distruggente 45 m'.
28 gennaio 1925: calcio nel sangue mg. 12 %; pres. art. 220.
5 febbraio 1925: calcio nel sangue mg. 10 %; pres. art. 200.
15 febbraio 1925: calcio nel sangue mg. 10 %; pres. art. 200.

I risultati da noi ottenuti, che debbono essere ritenuti semplicemente di orientamento, poichè ci proponiamo di continuare le ricerche, dimostrano che il valore del quantitativo del calcio nel sangue non subisce modificazioni degne di nota.

Tuttavia è da notare che negli animali all'irradiazione a tipo distruggente segue una transitoria diminuzione del calcio, che ritorna in pochi giorni ai valori normali, mentre alla irradiazione a tipo eccitante segue un aumento che esso pure è transitorio, inquantochè già dopo 5 giorni dall'irradiazione il tasso del calcio è tornato al valore iniziale.

Al contrario negli individui sottoposti all'irradiazione sia normali, sia obesi od ipertesi, il calcio ha subito sempre una diminuzione che in alcuni casi persiste ancora dopo 15 giorni.

Ancora degno di nota è il fatto che nessun rapporto esiste tra le variazioni della pressione arteriosa e quelle del calcio. Infatti mentre in alcuni casi è stato visto che alla diminuzione del quantitativo del calcio nel sangue corrisponde ora un aumento ed ora una diminuzione della pressione, in altri casi al costante aumento della pressione corrisponde una diminuzione pure costante del calcio.

BIBLIOGRAFIA.

1. DAVID, HIRSCH, ARNOLDT. Klin. Therap. Woch., 23 aprile 1923, p. 790.
2. FRANCO. *La tensione art. nell'actinoterapia.* Actinoterapia, vol. V, n. 1, 1925.
3. FRANCO e LANDOLFI. *Il sondaggio potenziale dei surreni nella tubercolosi.* Atti Congresso Soc. Ital. Medic. Inter., Milano 1924.
4. GHILARDUCCI. *Insegn. della Elettroterapia e Radiologia.* Med., 1912.
5. GOLDSCHEIDER. Zeitschr. für Phys. und diät. Ther., 1921, H. 1.
6. GROEDEL. Strahlentherapie, 1913, Bd. 2.
7. HOLFELDER e PEIPER. Ididem, XV, H. 1, 1923.
8. LEVY-DOHRN e WEINSTEIN. Fortschr., Bd. 28, H. 2, 1920.
9. MALCANGI. *Azione dei Raggi X sulle capsule surrenali.* Tip. Jovene, Salerno 1915.
10. PENDE. *Endocrinologia.*
11. PETERSEN F. e SAELHOF. *Stimolazione degli organi con i raggi Roentgen.* Journ. A. M. A., vol. 76, n. 11.
12. STEPHAN. Münch. Med. Woch., 1922, n. 10.
13. ZIMMERN e COTTENOT. *La radiothérapie des glandes surrénales.* Arch. d'Electr. méd., n. 335, 1912.

RIVISTE SINTETICHE

R. ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELL'UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. V. ASCOLI

Interventi chirurgici nella cura della tubercolosi polmonare

per il dott. ENRICO TRENTI, aiuto.

La terapia della tubercolosi polmonare rispecchia lo stato delle nostre conoscenze in questa particolare infezione, conoscenze minute e ben precise per quanto si riferisce alla anatomia patologica ed alla clinica, meno certe nei riguardi della patogenesi, ancora oscure circa la biologia dell'agente eziologico ed il problema immunitario. E pur nel moderno progresso di ogni studio nel campo delle infezioni, dobbiamo confessare che non esiste alcun mezzo che rappresenti l'arma specifica contro il bacillo tubercolare, e che i più svariati metodi terapeutici suggeriti contro le molteplici e quanto mai varie manifestazioni dell'infezione tubercolare, non portano ad un risultato utile con sufficiente costanza, ma spesso falliscono e per cause che il più delle volte non possiamo riconoscere. E di fronte alla diffusione della malattia, contro la quale con ogni attività si intensifica la lotta che riunisce in uno sforzo comune medici, biologi e sociologi, stanno quei tentativi, suggeriti da ben compiute osservazioni cliniche o da tenaci studi ed esperimenti di laboratorio, che pure, senza avere fornito mezzi sicuri per combattere l'infezione tubercolare, hanno ottenuti risultati incoraggianti, sì da potere essere più largamente impiegati nella fiduciosa attesa di una non lontana maggiore conquista.

Mentre con non diminuito ardore proseguono gli studi sulla biologia del bacillo di Koch e sulla immunità nell'infezione tubercolare, trovano oggi una certa diffusione quei metodi che basati esclusivamente su osservazioni cliniche particolari, astraendo completamente dal principio di guarire la malattia cercando di agire direttamente sul germe specifico, tentano di favorire quelle difese spontanee dell'organismo malato, che già erano state messe in luce dagli studi clinici ed anatomo-patologici.

Quantunque a prima vista possa apparire molto strano il pensare ad un intervento chirurgico nella cura della tubercolosi polmonare, pure il tentativo che già segna non pochi risultati confortanti, poggia sulla osservazione che talora la lesione polmonare rappresenta una manifestazione strettamente localizzata e che fattori di indole varia, capaci di determinare una immobilizzazione protratta dell'organo malato, provocano modificazioni anatomiche tali da rendere giustificato il concetto di una guarigione clinica del focolaio tubercolare. Basta ricordare la storia delle osservazioni cliniche che hanno condotto alla ideazione del pneumotorace artificiale; lo studio delle modificazioni nell'andamento della tubercolosi polmonare in seguito all'applicazione di detta terapia, ed i contemporanei rilievi anatomo-patologici nel polmone collassato, per comprendere come esista uno stretto legame fra quelle condizioni che suggerirono al Forlanini il pneumotorace artificiale e quelle che più tardi fecero pensare e sperare di ottenere utili risultati da un ardito e grave intervento chirurgico sul torace, quando circostanze speciali rendevano vano ogni tentativo di collassoterapia con il pneumotorace.

È interessante seguire lo svolgimento delle diverse osservazioni cliniche che condussero al pneumotorace. Per lungo tempo erasi ritenuto che la produzione di un pneumotorace spontaneo rappresentasse senz'altro una complicazione mortale della tubercolosi polmonare, ma alcuni casi clinici stavano a dimostrare come potesse verificarsi, in seguito all'evenienza di un pneumotorace spontaneo, un successivo miglioramento dei sintomi sia generali che locali testimoni della lesione polmonare. Un primo accenno di tale specie si ha nell'osservazione di Stokes e Houghton (1838) alla quale seguirono quelle di Bach (1843), Woillez (1853) relative non solo ad un miglioramento ma ad una guarigione della tubercolosi polmonare. E pochi anni dopo (1856) Richter rendeva noto come gli fosse avvenuto di notare la guarigione di una lesione tubercolare del polmone, in seguito alla insorgenza di una pleurite essudativa. Da questi elementi emergeva la supposizione che talora la compressione del polmone malato, quale erasi determinata o per un pneumotorace spontaneo, o per una pleurite, potesse avere talmente influenzato la lesione polmonare, da condurre ad una guarigione clinica della malattia. Forlanini, come è noto, partendo da osservazioni simili pensò di provocare l'accasciamento del polmone malato con la produzione di un pneumotorace artificiale, introducendo nella cavità pleurica una determinata quantità di azoto. I risultati furono incoraggianti e da allora il metodo applicato larghissimamente ovunque diede luogo ad una serie di importanti osservazioni e lavori, sì che oggi, mentre da una parte la tecnica e le indicazioni risultano ben chiaramente precisate dall'altra sono sufficientemente note le modificazioni anatomiche del polmone collassato, tanto da riconoscere come ai sintomi clinici di un miglioramento od anche di una guarigione corrispondano elementi anatomici particolari, atti a dar ragione delle constatate modificazioni nel decorso della malattia. Non è mio compito soffermarmi sull'esposizione di quanto riguarda il pneumotorace artificiale, ma per potere meglio dilucidare il problema degli interventi chirurgici che sono stati proposti nella cura della tubercolosi polmonare, è necessario passare in rassegna rapida alcuni dei più importanti problemi che derivano dal pneumotorace stesso. Tralasciando quindi tutto quello che si riferisce alla tecnica del pneumotorace e senza volere minutamente esaminare i risultati delle numerose pubblicazioni apparse per opera di molteplici studiosi italiani e stranieri, credo utile compendiare quanto è stato rilevato sul meccanismo di azione del pneumotorace e sulle indicazioni e controindicazioni di esso.

Le modalità secondo le quali il pneumotorace artificiale determina un miglioramento

delle lesioni polmonari, sono applicabili anche a quei mezzi terapeutici che la chirurgia ha escogitato e che insieme col pneumotare costituiscono quel particolare capitolo della cura della tubercolosi polmonare indicato colla denominazione generica di collassoterapia.

A parete toracica integra il polmone si trova in uno stato permanente di distensione forzata tanto nella fase inspiratoria quanto in quella espiratoria, sì che se si apre la parete toracica, esso, ubbidendo alla sua elasticità, si contrae più di quanto possa compiere nella più profonda espirazione. La distensione permanente del polmone è funzione di due fattori importanti: la adesione e la coesione che intercedono fra i due foglietti pleurici. Risultante di ciò è la pressione negativa esistente fra le due superfici pleuriche, pressione negativa, che in condizioni normali è latente (come osserva Donders) ma che si rende manifesta ogni qual volta, cercando di determinarne la misurazione, si allontanano fra loro i due foglietti sierosi anche con la minima introduzione di aria consecutiva alla infissione dell'ago per la misurazione stessa (Brauer).

Nel pneumotorace artificiale la pressione endopleurica si modifica a seconda della quantità di gas introdotta e si può giungere sino ad avere costantemente una pressione positiva tanto nella inspirazione che nella espirazione. Per altro, anche esercitando delle forti compressioni, non si riesce ad ottenere un collasso completo del polmone, giacchè entrano in giuoco allora altri fattori rappresentati dallo spostamento del mediastino e dall'abbassamento del diaframma. Pertanto, come è noto, la pratica del pneumotorace consiglia di arrestare l'introduzione del gas nella cavità pleurica quando la pressione tende a divenire positiva tanto nella espirazione che nella inspirazione. In queste condizioni si ottiene quella posizione di riposo del polmone alla quale è stata data non poca importanza per il miglioramento o per la guarigione delle lesioni polmonari, trovando in ciò un paragone a quanto si ottiene con la immobilizzazione nella tubercolosi ossea ed articolare. Ma lo studio più approfondito delle conseguenze del pneumotorace artificiale ha dimostrato come le favorevoli modificazioni del focolaio polmonare siano dovute non direttamente alla immobilizzazione, ma a quelle condizioni speciali che la compressione provoca in esso attraverso fattori di indole diversa.

Già Forlanini aveva osservato come nel polmone che era rimasto per vario tempo compresso si notava un aumento rimarchevole del connettivo, e questo fatto, confermato da tutte le ricerche anatomo-patologiche successive, venne più chiaramente interpretato nel suo meccanismo di produzione dopo che, sia con ricerche sperimentali che con ricerche istologiche furono studiate le modificazioni della circolazione sanguigna, e di quella linfatica nel polmone compresso. Le modificazioni della circolazione sanguigna riguardano esclusivamente la piccola circolazione essendo ampiamente dimostrato che scarsa o nulla è l'influenza che il pneumotorace può determinare sulla grande circolazione e sul cuore; ma le deduzioni circa l'irrorazione sanguigna nel polmone collassato non erano tutte concordi poichè mentre da una parte Forlanini, Bruns, Adams-Stokes, Toussaint pensavano che esistesse nel polmone compresso una ischemia, ricerche successive dimostrarono che una delle conseguenze del pneumotorace è una vera e propria iperemia (Sackin, Sauerbruch, Cloetta, Brauer). Sono stati particolarmente gli studi del Cloetta sulla pletismografia polmonare quelli che hanno portato alla conclusione che il polmone collassato è più riccamente irrorato di quello espanso. Questa deduzione del Cloetta è stata confermata anche dalle ricerche anatomo-patologiche dimostranti una intensa iperemia nel polmone compresso per pneumotorace, ricerche queste che di recente più dettagliatamente ripetute dal Carpi hanno anche permesso di riconoscere come detta iperemia non sia ugualmente intensa in ogni parte del polmone, ma che esiste un certo rapporto fra il grado di iperemia e lo sviluppo del connettivo nel senso che essa è tanto maggiore quanto meno progredita è la formazione connettivale. Infatti là dove lo sviluppo del connettivo è nella sua fase iniziale esiste una intensa iperemia capillare;

mentre in una fase successiva l'iperemia capillare si fa meno spiccata, mantenendosi invece di grado notevole nel tessuto peribronchiale e nei vasi interlobulari.

Nell'ulteriore aumento del connettivo poi e quando il processo cicatriziale ha assunto un carattere fibroso, compatto, i piccoli vasi appaiono affondati nel connettivo stesso e quelli di calibro maggiore mostrano un ispessimento della loro parete ed una diminuzione del loro lume che talvolta è persino chiuso da un trombo.

Per quanto riguarda la circolazione linfatica le osservazioni sono concordi nell'ammettere un rallentamento della corrente ed una stasi notevole, come si può rilevare e dalla constatazione della dilatazione e ripienezza dei vasi linfatici nel polmone collassato e dalle esperienze di Shingu che sottoponendo animali con pneumotorace alla inalazione di nerofumo, ha dimostrato nelle sezioni del polmone compresso l'accumulo notevole di granuli di nerofumo.

L'iperemia e la stasi linfatica sono i due fattori ai quali viene attribuita una causa importante per la produzione di connettivo, e quindi per la circoscrizione dei focolai tubercolari. La stasi linfatica poi è da tutti oggi ritenuta capace di attenuare i fenomeni generali che accompagnano la tubercolosi polmonare per il diminuito riversarsi in circolo di sostanze tossiche provenienti dal focolaio morboso.

Attraverso quindi alle modificazioni della circolazione sanguigna e di quella linfatica, la compressione esercitata dal pneumotorace porta a delle alterazioni cospicue nel polmone collassato, alterazioni che si compendiano in uno sviluppo notevole di connettivo sino alla formazione di un tessuto cicatriziale fibroso, compatto: esso circoscrive i focolai tubercolari, e può persino portare alla obliterazione delle caverne quando esse siano di modiche dimensioni.

Un'altra constatazione anatomo-patologica compiuta dal Forlanini e confermata da Graetz, Saugman, Warnecke, Kistler, Piery e Le Bourdellès, Muralt, ed altri, è quella relativa al fatto che anche negli individui che vengono a morte per una diffusione del processo tubercolare al polmone sano, per lo più non si rinvengono nel polmone sottoposto al pneumotorace nuovi focolai recenti, ma soltanto quelle lesioni che per le loro caratteristiche istologiche devono essere interpretate come l'esito di una localizzazione tubercolare di vecchia data.

Come è stato dimostrato ampiamente dalla larga diffusione che il metodo ha assunto nella cura della tubercolosi polmonare, il pneumotorace artificiale può recare un notevole miglioramento delle condizioni generali dell'infermo ed un arresto ed apparente guarigione delle lesioni polmonari.

La caduta della febbre, la cessazione delle emottisi, la diminuzione sino alla scomparsa dell'espettorato, l'aumento del peso corporeo, sono altrettante circostanze che trovano una netta rispondenza nelle modificazioni anatomiche rilevate nel polmone compresso e nelle alterazioni della circolazione linfatica.

Ma nella applicazione del pneumotorace artificiale esiste un elemento di grande importanza, costituito dall'insieme di quelle condizioni che devono essere strettamente osservate sul giudizio o meno della indicazione all'impiego di detto mezzo terapeutico.

Queste condizioni, che rappresentano altrettante regole, riguardano sia le condizioni generali del malato, sia la natura della lesione tubercolare del polmone, sia le condizioni particolari delle superfici pleuriche. Circa lo stato generale dell'infermo è preferibile sottoporre alla cura individui che siano in condizioni di nutrizione e sanguificazione discrete; però questa circostanza non costituisce una indicazione assoluta, come si verifica invece per quanto concerne le condizioni del polmone. A tal riguardo, e precisamente in relazione allo sviluppo della lesione tubercolare, furono già fissati da Forlanini i limiti entro i quali è consigliabile l'applicazione del pneumotorace. Tutti gli altri autori successivi che si sono interessati dell'argomento non hanno fatto che precisare meglio alcuni punti in base ai risultati ottenuti da una larga applicazione del metodo. Condizio-

ne assoluta è che la lesione polmonare sia unilaterale non solo, ma che rivesta i caratteri di decorso lento o subacuto, e che non sia estesa a tutto il polmone.

Le ulteriori osservazioni hanno dimostrato però che può essere ugualmente applicato il pneumotorace quando l'altro polmone è praticamente sano, il che significa che non deve essere sede di alcun segno di tubercolosi attiva. Piccoli focolai, senza sintomi evolutivi, o alterazioni molto circoscritte a tipo esclusivamente fibroso, come talora soltanto possono essere poste in evidenza dall'esame radiologico non costituiscono una controindicazione all'impiego del pneumotorace nel lato opposto. Importante però è che nel polmone che deve essere sottoposto al trattamento, l'affezione tubercolare non rivesta i caratteri di una infiltrazione broncopneumonica ad evoluzione più o meno rapida. Le emottisi ripetute insistenti, o cospicue, sono una indicazione quasi di urgenza per il pneumotorace. La presenza di caverne di modiche dimensioni può far sperare ad una riduzione di esse, mentre quelle grandi, e a pareti più o meno ispessite non sono per nulla influenzate dalla compressione col pneumotorace.

Una controindicazione è rappresentata pure dalla presenza di lesioni tubercolari di qualche rilievo in altri organi e specialmente al laringe, ai reni, all'intestino.

Ma quando anche tutte le condizioni generali e locali siano tali da consigliare l'impiego del pneumotorace, con buone speranze per il risultato terapeutico, possono circostanze speciali rendere inapplicabile il metodo. Tali circostanze sono rappresentate dalle aderenze pleuriche che nella loro varia costituzione e disposizione possono o parzialmente impedire il completo collasso del polmone o persino rendere impossibile la introduzione dell'aria per un esteso saldamento delle due superfici pleuriche. È quindi necessario assolutamente rinunciare al tentativo di comprimere il polmone malato? oppure possono altri espedienti o mezzi terapeutici essere utilizzati? In un certo numero di casi, quando le condizioni sociali del malato non permettono altre cure e specialmente quella sanatoriale, il pneumotorace può costituire l'unico rimedio terapeutico applicabile, e con vantaggio non solo per l'individuo, ma anche nei riguardi della profilassi, poichè non potendosi provvedere all'allontanamento del malato, si ottiene ugualmente attraverso la diminuzione dell'espettorato e la scomparsa di bacilli di Kock negli sputi, una limitazione del pericolo di contagio.

Le statistiche riportate da Saugman sono di un alto significato a questo riguardo. Da esse risulta come, quando il pneumotorace sia applicabile in modo completo per mancanza di aderenze pleuriche, il 70.2 % degli individui curati ritorni abile al lavoro, mentre quando il pneumotorace sia eseguito pure in presenza di piccole e localizzate aderenze soltanto il 33 % circa possa riprendere le proprie occupazioni. I tentativi di cura con il pneumotorace poi là dove esistono aderenze maggiori o più estese, non porta ad utili risultati che nell'11 % dei casi. Queste conclusioni basate sull'osservazione continua dei molti casi trattati e per un periodo di tempo vario dai 3 ai 13 anni, sono certamente di alto interesse per la dimostrazione come il pneumotorace abbia la maggiore possibilità di esito favorevole quando determina un collasso polmonare il più completo possibile.

Ma prima di entrare nell'argomento degli interventi chirurgici sul torace; e precisamente di quelli che sono stati suggeriti dall'osservazione degli utili effetti del pneumotorace artificiale e dalle condizioni anatomiche locali che ne possono rendere impossibile l'applicazione, credo opportuno ricordare le più importanti complicazioni che possono intervenire nell'uso di questo metodo. Di esse si trova ampia trattazione in tutte le pubblicazioni relative al pneumotorace; a me basta accennare alle pleuriti da pneumotorace, all'embolia gassosa più facile alla prima insufflazione d'aria nella cavità pleurica ma non rara anche nei successivi rifornimenti, ed allo schok pleurico. Nei riguardi di quest'ultima complicazione, quantunque recenti lavori specialmente della scuola tedesca, tendano, se non a negarne la possibilità per lo meno a dimostrarla come molto rara, insistendo sul fatto che in molti dei casi riferiti come di schok pleurico, dovevasi essere trattato invece di embolia gassosa, resta certamente assodato che può la semplice pun-

tura della pleura, determinare un complesso di fatti impressionanti (pallore improvviso, dispnea, bradicardia accentuata, senso di angoscia) ai quali può seguire rapidamente la morte. I casi riferiti nei quali ciò si è verificato in seguito a puntura esplorativa, trattandosi di pleurite essudativa, od a puntura per pneumotorace, prima di ogni tentativo di introduzione dell'aria, e con ago chiuso dal mandrino, non sono in alcun modo passibili di critica nella loro interpretazione e restano a dimostrare la possibilità, fortunatamente rara, di un simile incidente.

*
* *

Gli interventi chirurgici consigliati ed applicati nei casi di tubercolosi polmonare rappresentano metodi diretti a rendere possibile un collasso polmonare completo per pneumotorace, eliminando quelle condizioni particolari che ne costituiscono un serio impedimento o a creare nel polmone malato condizioni analoghe a quelle determinate dal pneumotorace, quando questo non sia in alcun modo applicabile. Le indicazioni generali di questi metodi sono le stesse del pneumotorace, quelle particolari sono costituite dalle circostanze che rendono incompleta o impossibile l'applicazione del pneumotorace stesso.

Tralasciando completamente di parlare del drenaggio delle caverne, o dell'asportazione di un lobo polmonare o di un polmone, che rappresentano soltanto un ricordo storico di disperati tentativi chirurgici nella terapia della tubercolosi polmonore, mi soffermerò sui seguenti interventi:

1) Taglio delle aderenze pleuriche sotto il controllo della toracoscopia.
2) Toracoplastica.
3) Frenicotomia e frenicoexeresi.
4) Pneumolisi e piombaggio.

1. *Taglio delle aderenze pleuriche sotto il controllo della toracoscopia.*

I primi tentativi chirurgici diretti a troncare le aderenze pleuriche di impedimento al collasso totale del polmone risalgono ad epoca abbastanza recente. Nel 1909 Rowsing prima ed Jessen successivamente cercarono di reciderle col bisturi, dopo eseguita una toracotomia, ma il risultato fu infausto. Tentativi consimili di Eden e di Reichmann, di Schottmüller e Sudeck, di Ulrici, di Key, di Sauerbruch, tutti basati su una limitata toracotomia e sul distacco delle aderenze o manualmente o con il termocauterio ebbero esito sfavorevole o per emorragia consecutiva o per infezioni della cavità pleurica. Sembrava quindi che non si dovesse più pensare alla possibilità di eliminare questo ostacolo all'attuazione di un collasso polmonare totale in quei casi che ne avrebbero potuto ritrarre notevole giovamento, quando nel 1912 le ricerche di Jacobaeus indicavano un nuovo mezzo alla cui applicazione seguirono risultati incoraggianti. Già Jacobaeus aveva avuto l'idea di introdurre nel cavo peritoneale un trequarti alla cui cannula potesse essere adattato un apparecchio ottico simile ad un cistoscopio, e con l'aiuto di insufflazione d'aria, di poter così direttamente vedere le condizioni del peritoneo, specie in riguardo alle affezioni infiammatorie e neoplastiche. Alla laparoscopia che non ha però avuto ulteriori applicazioni, seguì la toracoscopia che utilizzando identico strumentario potè fornire il mezzo di riconoscere, con la visione diretta, le alterazioni della pleura sia viscerale che parietale. Per rendere possibile questa esplorazione è necessario che nella cavità pleurica esista già una certa quantità di gas ed, eseguendo l'introduzione del torascopio al IV spazio intercostale sulla linea ascellare media, si riesce ad esplorare sia la regione apicale che quella diaframmatica. In tal modo è possibile rendersi conto esatto delle aderenze pleuriche, della loro forma ed estensione. Se mantenendo in posto il torascopio, si introduce attraverso lo spazio intercostale più opportuno un altro trequarti alla cui cannula si possa adattare un mandrino portatore di un'ansa di platino arroventabile con la corrente elet-

trica, è possibile, come ha pensato e dimostrato Jacobaeus, procedere, sotto il controllo della toracoscopia, alla cauterizzazione dell'aderenza pleurica. Questo intervento, pur non essendo lieve, è sopportato bene dai malati e può essere compiuto con la sola anestesia locale novocainica. Naturalmente devono essere osservate le più rigorose regole di asepsi, essendo non difficile l'eventualità di una infezione della cavità pleurica. L'utilizzazione del metodo dipende dalla forma ed estensione delle aderenze, ma riuscendo a troncarle interamente si può ottenere successivamente un collasso totale e completo del polmone.

I pericoli di questo intervento sono rappresentati oltre che da un'infezione della pleura dall'emorragia che può verificarsi nella cauterizzazione dell'aderenze e dalla lesione del polmone. A questo riguardo sono certamente di notevole interesse le ricerche anatomopatologiche compiute sulle aderenze pleuriche. Alle prime indagini di Jacobaeus seguirono quelle di Ackermann, di Unverricht aventi tutte per scopo di studiare se dette aderenze sono provviste di vasi di qualche importanza, e sino a che punto si trova tessuto polmonare nello spessore di esse. Anzitutto le aderenze pleuriche sono state da Ackermann distinte in due gruppi: quelle estese, consecutive per lo più ad una pleurite diffusa e quelle circoscritte ed a forma di un legamento costituite per lo più da un tessuto connettivo provvisto di vasi proliferati. I vasi di queste aderenze furono già posti in evidenza da Virchow, ma Ackermann ne ha compiuto uno studio più minuto mediante iniezioni eseguite nelle arterie polmonari. La sostanza iniettata giunge così sino alle vene intercostali ed alla vena azigos. Le ricerche anatomo-patologiche così compiute da Ackermann e successivamente da Jacobaeus hanno permesso di riconoscere che nelle aderenze suddette non si trovano vasi sanguigni in quantità notevole e che il lume di essi è per lo più ristretto per una ipertrofia della muscolare e dell'avventizia.

In altri casi Unverricht non potè trovare traccia di vasi in alcune aderenze filiformi. Lo spessore delle aderenze del tipo di legamento o di cordone oscilla fra 3 mm. ed 1 cm. nella loro porzione media, mentre esso è maggiore in vicinanza delle connessioni sia colla pleura costale che viscerale; la lunghezza varia da 4 a 9 cm. Importante è il fatto che nello spessore di dette aderenze in immediata vicinanza con l'estremità viscerale si può trovare tessuto polmonare; però lo studio compiuto a questo riguardo dimostra che il tessuto polmonare non oltrepassa un determinato limite e che sino a cm. 1,5 dalla pleura viscerale non se ne trova alcuna traccia. Ciò deve essere tenuto presente nella cauterizzazione delle aderenze, perchè eseguendo questa a non meno di cm. 1,5 dalla superficie del polmone si può evitare, come avrebbe dimostrato Unverricht, il pericolo di produrre una lacerazione del polmone con consecutiva fistola e pleurite purulenta. Jacobaeus in 13 osservazioni compiute non trovò nel punto medio delle aderenze alcuna traccia di tessuto polmonare. Ne viene da ciò che date le condizioni particolari nelle quali si trovano i vasi contenuti nelle aderenze (rimpicciolimento del lume per ispessimento della loro parete) e la circostanza che a cm. 1,5 dal punto di attacco viscerale non si rinvengono elementi polmonari, relativamente scarso è il pericolo di provocare emorragie di qualche conto o lacerazioni del polmone, che determinerebbero un esito infausto dell'intervento. Dalle osservazioni di Jacobaeus, di Unverricht, di Brauer, particolarmente utile si presenta la cauterizzazione delle aderenze in quei casi nei quali esse corrispondono ad una caverna sì che impedendo il collasso del polmone rendono impossibile una diminuzione di volume della cavità stessa. Le radiografie riportate nelle pubblicazioni di Jacobaeus, di Unverricht, di Gehrcke sono molto dimostrative a questo riguardo.

Circa le particolarità da seguire nella applicazione del metodo è necessario anzitutto stabilire con radiografie la sede e disposizione delle aderenze, sì che possa il toracoscopio essere introdotto nello spazio intercostale più opportuno.

L'intervento richiede la sola anestesia locale novocainica, indispensabile per potere attraversare con i trequarti la parete toracica, senza provocare dolore; la cauterizza-

zione è di per sè per lo più indolore non essendovi nervi nello spessore delle aderenze stesse. Il malato deve decombere sul lato sano, con un cuscino sotto il torace, ed un altro piccolo cuscino sotto la testa, sì da determinare la maggiore convessità possibile della parete toracica, ed una maggiore ampiezza degli spazi intercostali. Il braccio deve rimanere sollevato e diretto anteriormente così da permettere lo spostamento della scapola in alto ed all'esterno. Il trequarti portatore del toracoscopio deve possibilmente essere introdotto 2 o 3 spazi intercostali più basso del punto ove con la radiografia è fissata l'aderenza, e per lo più lungo la linea ascellare media.

Dopo aver proceduto con la toracoscopia al riconoscimento ed alla localizzazione dell'aderenza da cauterizzare si introduce l'altro trequarti, portatore del galvano-cauterio, e per lo più lungo l'ascella anteriore, e parallelamente alla direzione longitudinale del polmone e della parete toracica. Sotto il controllo della toracoscopia si può senza grandi difficoltà portare l'ansa di platino a contatto dell'aderenza indi procedere alla cauterizzazione. Jacobaeus consiglia di non arroventare troppo l'ansa e di lasciare passare la corrente galvanica quando il cauterio è già in posto sull'aderenza. In tal modo l'arroventamento avviene più lentamente. La cauterizzazione deve essere compiuta dove l'aderenza appare più sottile e come più sopra ho osservato ad una certa distanza dalla superficie del polmone. Quando poi l'aderenza corrisponda ad una caverna è necessario cercare di eseguire la cauterizzazione il più vicino possibile alla parete toracica.

In questo caso il malato accusa un particolare dolore che si diffonde alla metà della parete toracica, mentre quando l'aderenza è nella regione apicale il dolore si irradia al braccio. Se però la cauterizzazione avviene a 2, 3 centimetri, dalla parete costale, l'infermo quasi non si accorge di essa.

Il pericolo immediato durante la cauterizzazione è costituito dall'emorragia che qualche volta è stata mortale. Come si è visto le aderenze possono contenere vasi, a parete per lo più ispessita, a lume quasi obliterato, si che nell'atto stesso della cauterizzazione e per l'azione di questa e per la retrazione del moncone dell'aderenza, ogni emorragia viene a mancare. Ma talora si possono trovare delle vene varicose, sia nell'aderenza che nella superficie pleurica, come hanno constatato Forlanini, Permin, Jacobaeus. Ordinariamente, anche la cauterizzazione di queste vene porta ad una emorragia facilmente frenabile per la retrazione dell'aderenza e per la compressione esercitata dal pneumotorace esistente. Si può poi aumentare la compressione introducendo nella cavità pleurica soluzione fisiologica sino ad aversi una pressione endopleurica nettamente positiva. Più pericolose sono le emorragie che possono prodursi per lesioni di arterie di qualche importanza, e in base alle osservazioni istologiche già riferite una tale circostanza si verifica soltanto quando venga nella cauterizzazione interessato il tessuto polmonare, il che può avvenire per un difetto di posizione del galvanocauterio o per uno arroventamento troppo forte dell'ansa di platino.

Fra i casi riferiti nella letteratura, ne figurano 3 con emorragia di qualche entità, ma senza pericolo immediato di vita, e sono quelli resi noti da Jacobaeus, Saugman, Skärgard, ed uno comunicato da Dallstedt, con emorragia imponente si che non fu possibile procedere in alcun modo ad un arresto di essa e ad evitare il rapido esito letale.

Cercando quindi in ogni modo che non si producano lesioni del polmone, di non arroventare troppo l'ansa di platino e di procedere lentamente alla cauterizzazione, si può ridurre notevolmente il pericolo della emorragia.

Dal punto di vista pratico, Jacobaeus divide le aderenze in tre gruppi: I apicali; II laterali; III diaframmatiche. Le aderenze laterali sono quelle più frequenti a riscontrarsi, e rappresentano anche le minori difficoltà tecniche per la loro cauterizzazione. Attenzione particolare deve essere rivolta al trattamento delle aderenze del I gruppo poichè in tali circostanze oltre la difficoltà di far giungere opportunamente sia il toracoscopio che il cauterio nella regione, si ha per lo più a che fare con aderenze molto

brevi, la cui cauterizzazione, specie per la frequente presenza di caverne, può essere più facilmente seguita da lesioni del polmone con le infauste conseguenze sopra notate (emorragia, empiema). Anche le aderenze diaframmatiche richiedono speciali cautele giacchè esse subiscono continui spostamenti durante gli atti respiratori. È quindi necessario cercare di far sospendere il respiro nel momento della cauterizzazione ed essere pronti ad allontanare il cauterio quando si verifica l'atto respiratorio onde evitare di ledere o il polmone o il diaframma. E mentre la cauterizzazione delle aderenze apicali può recare veramente notevole vantaggio, specie quando esistono caverne, sì che avendo riguardo al miglioramento che si può ottenere può essere consigliabile affrontarne le difficoltà ed i pericoli; non è ben certo che la cauterizzazione delle aderenze diaframmatiche porti ad un vantaggio tale da andare incontro, senza esitazione, ai pericoli che esse di per sè possono presentare.

Fino ad ora il metodo di Jacobaeus è stato usato soltanto in Norvegia e in Germania, e per un numero limitato di casi in Francia. Complessivamente sono state riferite circa 100 osservazioni ed i risultati ottenuti, documentati da dimostrative radiografie e dal decorso clinico hanno un notevole interesse pratico. Gli autori che hanno sperimentato il metodo, fra i quali oltre Jacobaeus sono da ricordare Saugman, Hervé, Pignet e Giraud, si dimostrano tutti favorevoli ad esso concludendo che l'applicazione non presenta particolari difficoltà, non espone a seri pericoli, e può portare ad un pneumotorace completo con evidente miglioramento delle condizioni generali del malato e dei sintomi del focolaio morboso.

Quali conseguenze della toracoscopia e della cauterizzazione delle aderenze, è stata osservata talora la comparsa di enfisema sottocutaneo, di breve durata e senza alcun valore di complicazione. Jacobaeus nei 50 casi trattati ha rilevato 15 volte la comparsa di essudato nel cavo pleurico, per non più di una o due settimane, e senza risveglio di fenomeni generali di qualche entità. Invece in 4 casi ebbe a notare l'insorgenza di una pleurite con febbre elevata e di più lunga persistenza, con i caratteri di una comune pleurite tubercolare. In altri 4 casi dopo l'intervento comparve un essudato sieroso che ad uno o più mesi di distanza si trasformò in essudato purulento ed infine in altri due casi si ebbe la produzione di un empiema ma soltanto alcuni mesi dopo l'operazione. Si trattava in questi casi di vere e proprie complicazioni strettamente legate all'intervento operatorio, oppure si doveva pensare che la comparsa dell'empiema rappresentasse una complicanza della tubercolosi polmonare senza che l'operazione avesse potuto in qualche modo favorirne l'insorgenza? Il periodo di tempo trascorso tra l'applicazione della cauterizzazione e l'insorgenza dei sintomi dell'empiema, starebbe piuttosto a dimostrare come non possa tale evenienza essere direttamente attribuita all'operazione, tanto più che nei casi nei quali essa poteva apparire dipendente dalla cauterizzazione insorse a breve distanza dall'intervento.

Holmboe ha così trattato 12 casi con 7 risultati favorevoli; in 5 casi la cauterizzazione non potè essere completa; Gravesen su 16 casi ha ottenuto in 7 il completo taglio delle aderenze ed esito favorevole; in 7 invece la cauterizzazione fu soltanto parziale, in 2 il risultato fu infausto per comparsa di empiema.

Hervé ha sperimentato il metodo di Jacobaeus in 3 casi ottenendo evidente miglioramento in 2, mentre nel terzo si verificò la morte tre settimane dopo ma non per complicazioni inerenti all'intervento.

Piguet e Giraud in 2 casi sottoposti a questo trattamento hanno verificato esito favorevole sì che si dimostrano nettamente fautori del metodo là dove la disposizione e la conformazione delle aderenze pleuriche permettano la loro cauterizzazione senza facili pericoli.

Nonostante siano già oltrepassati 10 anni dalle prime comunicazioni di Jacobaeus, non molti numerosi certamente sono i casi sottoposti a questo trattamento; essi però permettono di considerare la toracoscopia e la cauterizzazione delle aderenze come un

intervento sprovvisto di particolare gravità, e se impiegato quando ne esistono le necessarie indicazioni, capace di dare risultati favorevoli. Esso vale a togliere gli ostacoli ad un completo pneumotorace ed a raggiungere più facilmente quelle condizioni che possiamo sperare di ottenere da un completo collasso del polmone per il miglioramento o per la guarigione clinica di ben determinate lesioni tubercolari.

2) *Toracoplastica.*

Nello sviluppo di quei mezzi terapeutici che avevano di mira la cura della tubercolosi polmonare esercitando una compressione del polmone ed una, per quanto possibile, completa immobilizzazione di esso, due osservazioni dovevano essere la guida al tentativo di interventi chirurgici gravi ai quali col perfezionarsi della tecnica e con il più esatto studio delle modificazioni delle condizioni funzionali dell'apparato respiratorio seguirono risultati incoraggianti e meritevoli di una attenta considerazione. Già nel 1888 Quincke aveva tentato di determinare un rimpicciolimento di caverne polmonari, demolendo parte della parete toracica mediante la resezione di un tratto delle costole corrispondenti alla lesione polmonare. La pressione atmosferica potendo così agire direttamente sul polmone attraverso l'interruzione della gabbia toracica determinava una relativa compressione del focolaio morboso.

Ho sopra ricordato le osservazioni di Forlanini comparse nel 1884, ma soltanto più tardi divulgatesi, circa la influenza che su determinate lesioni tubercolari del polmone può recare la compressione del polmone ottenuta con l'insufflazione di gas nella cavità pleurica ed ho anche notato come esistano condizioni particolari della pleura che possono rendere inapplicabile il pneumotorace. Dall'insieme di questi fatti breve è il passo al tentativo di determinare un accasciamento del polmone, quando sia impossibile eseguire un pneumotorace, eliminando l'ostacolo costituito dalla rigidità della parete toracica. Ed infatti il primo intervento di tal genere fu eseguito da C. Spengler (1890-91) resecando in casi di tubercolosi polmonare un tratto di costole. Spengler pure usò la denominazione di toracoplastica extraplenica per indicare tale operazione e da allora i tentativi si moltiplicarono e la tecnica subì varie modificazioni suggerite da quanto si veniva osservando sia nell'impiego del pneumotorace che nello studio dei primi casi sottoposti all'intervento.

Allo svolgimento storico della toracoplastica sono legati i nomi di Estlander, Homen, Gourdet, Boiffin, Schede, ecc., che segnano, si può dire, la prima tappa dello sviluppo della toracoplastica avendo essi impiegata la resezione costale soltanto parzialmente e nei casi di empiema. Ad essi seguirono in un secondo periodo Quincke, C. Spengler, Turban che utilizzarono il metodo per la cura della tubercolosi polmonare e specialmente per ottenere un rimpicciolimento delle caverne. Anche questi interventi però erano parziali e localizzati, e soltanto successivamente, dopo le osservazioni di Brauer e gli interventi di Friedrich, di Brauer, di Sauerbruch ed altri, si giunse ad una più estesa demolizione della parte toracica avendo di mira di ottenere un rimpicciolimento di tutto l'emitorace, e quindi un'accasciamento più o meno marcato del polmone affetto. Il primo malato di tubercolosi polmonare trattato con successo da Friedrich sotto le indicazioni di Brauer è del dicembre 1907 e nel 1923 egli era ancora in ottime condizioni di salute ed abile al lavoro.

L'operazione di Friedrich è molto estesa, portando alla resezione dall'XI alla II o I costola e per un lungo tratto di ciascuna costola, dalla sua articolazione vertebrale, sino a quella sternale. Una toracoplastica così estesa si dimostrò pericolosa per sè stessa per la gravità dell'intervento; e d'altra parte le osservazioni di Brauer dimostrarono che si può provvedere ad una resezione un po' minore di ciascuna costola ottenendo ugualmente un buon collasso polmonare e diminuendo i pericoli dell'intervento.

Altri autori, e fra questi specialmente Sauerbruch pensarono di potere giungere ad uguali risultati limitando la resezione costale al tratto paravertebrale e per 4, 5 cm.

soltanto pure estendendola dalla X o XI costola sino alla I. Fra questi due metodi che oggi dominano nel campo della toracoplastica, esiste tuttora il dibattito, e quantunque il metodo di Sauerbruch di meno pericolose conseguenze e di più facile applicazione sia quello che più viene seguito, esso appare però non rispondente a quello che deve essere lo scopo principale di una toracoplastica. Come afferma Brauer, il fine della toracoplastica è quello di sostituire il pneumotorace là dove questo non può essere applicato per estese aderenze pleuriche, onde essa deve sssere diretta in modo da determinare un collasso totale del polmone e quanto più è possibile completo. A ciò devesi aggiungere che dal punto di vista estetico e funzionale l'intervento non deve arrecare modificazioni di sorta nella statica della colonna vertebrale, nè deve essere seguito da alterazioni nella funzionalità dell'arto corrispondente al lato operato.

Migliorata la tecnica operatoria da un più largo esercizio, studiate più dettagliatamente tutte le condizioni nelle quali si esplicano i movimenti del torace e la funzione degli organi in esso contenuti dopo una così estesa resezione di costole, si è oggi giunti ad una conoscenza abbastanza completa del meccanismo della toracoplastica extrapleurica. Indubbiamente essa rappresenta uno dei più gravi interventi chirurgici e reca meraviglia che possa essere compiuta con la sola anestesia locale. Se il concetto che ha guidato all'ideazione della toracoplastica extrapleurica è stato quello di ottenere sul polmone malato gli stessi effetti che si possono raggiungere con un pneumotorace è naturale che la resezione costale debba essere sufficientemente estesa sì da determinare un completo collasso del polmone. Ma quando si toglie alla gabbia toracica gran parte di una delle sue pareti intervengono condizioni particolari che si riflettono sulla mobilità di due parti importanti nella meccanica respiratoria; il diaframma, ed il mediastino. Ed inoltre le osservazioni numerose compiute hanno dimostrato l'utilità di resecare anche la I costola per ottenere il collasso della porzione apicale del polmone ed una diminuzione di ampiezza delle caverne in esso contenute. Da ciò quindi due difficoltà: la prima di non determinare alterazioni nella posizione e nella mobilità del diaframma e del mediastino cui possono tener dietro conseguenze poco favorevoli per l'infermo; la seconda esclusivamente di ordine tecnico circa i pericoli nella resezione della prima costola.

Quest'ultima difficoltà è stata facilmente superata dal perfezionarsi dell'istrumentario; la prima è stata in gran parte eliminata dallo studio accurato della statica degli organi intratoracici. Da esso deriva che mentre nel pneumotorace i movimenti respiratori del polmone compresso sono sincroni e uguali a quelli del polmone sano; nella toracoplastica può verificarsi una respirazione paradossa del polmone collassato e cioè ad una inspirazione dal lato sano corrisponde una espirazione dal lato operato, e viceversa.

Questo fatto è stato messo in rapporto con la constatazione di una pressione positiva nell'emitorace operato durante l'inspirazione, in gran parte dovuta allo spostamento del mediastino verso di esso ed avente come conseguenza una maggiore compressione del polmone collassato. Durante l'espirazione poi il mediastino si sposta verso il lato sano, mentre la pressione endopleurica dal lato operato diminuisce sì che il polmone compresso può un po' espandersi.

Il mediastino compie quindi un movimento pendolare cui corrisponde una respiraziona paradossa del polmone collassato, sì che durante l'espirazione l'aria può dal polmone sano passare in quello malato, e nell'atto respiratorio successivo, ma più specialmente alla fine dei colpi di tosse, può avvenire l'inverso, cioè il passaggio dell'aria e del secreto bronchiale dal polmone malato in quello sano. Donde il pericolo di una diffusione della malattia, per aspirazione, all'altro polmone.

Alla mobilità pendolare del mediastino, ed alla respirazione paradossa del polmone collassato contribuisce, oltre la estesa demolizione della parete toracica, l'alterata fissità del diaframma dal lato operato, quando siano asportate le ultime costole. Da qui

deriva l'opportunità di limitare la toracoplastica alla X costola, e di estenderla all'XI soltanto eccezionalmente, quando esistano caverne nel lobo inferiore, e si vuole ottenere un collasso il più completo possibile di esso. Occorre anche tener presente come per la sua mobilità, la XI costola, anche rimanendo in posto, possa seguire facilmente la retrazione del torace dopo l'asportazione di gran parte delle costole sovrastanti. Tutte queste circostanze messe in luce dal Brauer con gli studi compiuti sui pazienti operati di toracoplastica hanno portato ad una modificazione dei primi interventi eseguiti dal Friedrich, nel senso di limitare l'estensione delle resezioni, pure mantenendole tali da ottenere il maggior collasso polmonare.

Con il metodo di Brauer si ottiene una riduzione di volume dell'emitorace di 600-900 cc.; mentre con il metodo di Sauerbruch non si superano i 500 cc. Gli altri metodi operatori consigliati, quale specialmente quello di Wilms, consistente nella resezione di un piccolo tratto di costola sia posteriormente lungo la linea paravertebrale, che anteriormente lungo la parasternale determinano una diminuzione assai minore dell'emitorace, corrispondente circa a 100-200 cc. Di più mentre in seguito alla resezione di un tratto abbastanza esteso di costola si ottiene per la trazione esercitata dal polmone sulla parete toracica un rimpicciolimento in toto secondo tutte le direzioni, con il procedimento di Wilms si ottiene un avvicinamento dei tratti di costola resi indipendenti dalle due estremità, vertebrale e sternale verso il mediastino, ed uno spostamento di essi verso il basso. A favorire questo spostamento in basso, coefficiente importante per la riduzione di volume dell'emitorace, il Wilms propose di resecare anche la clavicola portando così a gravi alterazioni nella funzionalità dell'arto superiore. Nelle toracoplastiche alla Brauer ed alla Sauerbruch non è necessario ricorrere a questa resezione della clavicola, e d'altra parte, come abbiamo visto, si ottiene con esse un maggiore rimpicciolimento dell'emitorace, senza determinare modificazioni nella statica e nella funzione dell'arto superiore, il che è di grande importanza nel trattamento postoperatorio e per l'estetica.

Tenuto conto delle varie modalità con le quali sono stati compiuti i diversi interventi sul torace nel trattamento della tubercolosi polmonare, possiamo distinguere:

1) Metodi che determinano un collasso polmonare il più completo possibile (Brauer-Friedrich).

Di questi metodi l'uno, quello originale di Friedrich, che aveva per conseguenza un dissossamento dell'emitorace, è ora abbandonato, l'altro proposto da Brauer si può indicare con la denominazione di toracoplastica extrapleurica estesa o di resezione sottoscapolo-vertebrale.

2) Metodi che determinano un collasso incompleto del polmone. E fra questi possiamo distinguere il metodo di Wilms o di resezione a pilastri e quello di Sauerbruch o di resezione paravertebrale.

Da quanto sopra ho esposto risulta che il metodo di Brauer è quello che può essere impiegato con maggiore rispondenza alle condizioni necessarie perchè si ottenga l'effetto che si deve attendere dalla toracoplastica. Nei riguardi della tecnica operatoria sulla quale non è mio compito intrattenermi, i due metodi di Brauer e di Sauerbruch differiscono fra loro soltanto per l'estensione di costola da resecare. In entrambi i metodi la resezione deve essere fatta presso l'articolazione vertebrale il più vicino possibile al capitulum della costola; ma mentre Sauerbruch preferisce asportare soltanto circa 10 cm. delle costole inferiori e 4-5 cm. di quelle superiori, Brauer consiglia di resecare più estesamente senza una indicazione fissa assoluta sulla lunghezza del tratto di costola da asportare ma in modo da adattare la resezione alla forma del torace, e quindi asportando in media da 9 a 10 cm. della X costola, poi tratti più lunghi delle costole sovrastanti sino alla VI (da 14 a 17 cm) e di nuovo tratti meno estesi dalla V alla I, ma in modo da impedire che nel movimento di abbassamento della scapola questa venga con la sua superficie anteriore ad urtare contro il moncone delle costole. A que-

sto fatto il Brauer dà giustamente grande importanza, perchè se parte delle costole impediscono un completo spostamento in avanti della scapola non si può più ottenere un sufficiente collasso del polmone, come avviene col metodo di Sauerbruch per la poco estesa resezione costale. Infatti lo spoglio dei casi di toracoplastica pubblicati recentemente dal Brunner, seguendo il metodo di Sauerbruch, dimostrano come per ottenere un maggiore collasso polmonare sia stato necessario ricorrere ad ulteriori interventi per resecare ancora un altro tratto di costola. Uno dei casi pubblicati fu sottoposto a 6 interventi successivi aventi tutti per scopo una ulteriore resezione costale. Ma allora non era forse meno grave per il paziente procedere sino dal primo intervento all'asportazione di quel tratto di costole che si è dovuto poi fare in tante riprese?

Complessivamente Brauer asporta da 100 a 124 cm. di costole, regolando in ogni caso la resezione a seconda della conformazione toracica e delle condizioni del polmone; ma come ripeto sempre cercando di ottenere un completo spostamento della scapola.

Un altro punto importante dell'intervento è quello che riguarda la conservazione del periostio, dei vasi e dei nervi intercostali.

Su questa particolarità tutti sono d'accordo, giacchè mantenendo in posto il periostio si ha dopo un periodo di tempo di circa 6 mesi la riproduzione di osso, sì che la parete toracica acquista una notevole resistenza e rigidità. Se la conservazione dei vasi ha per scopo il mantenimento della nutrizione dei varî strati della parete toracica, il rispettare i nervi, specialmente gli ultimi intercostali, impedisce la formazione di ernie addominali che complicerebbero notevolmente il decorso postoperatorio.

Si comprende poi come debba essere in ogni maniera evitata qualsiasi lesione della pleura, poichè oltre i pericoli dell'infezione della cavità pleurica si determinerebbe un pneumotorace aperto che aggiunto alla facile spostabilità della parete toracica consecutiva all'asportazione delle costole, favorirebbe grandemente quel movimento pendolare del mediastino e quella respirazione paradossa del polmone collassato che già ho più sopra accennato indicandone le sfavorevoli conseguenze.

Il pericolo di ledere la pleura è diminuito non solo dalla perfezionata tecnica e dall'instrumentario meglio adatto, ma anche dal fatto che, poichè i casi sottoponibili alla toracoplastica presentano tutti più o meno estese aderenze della pleura, questa è per lo più ispessita e di maggiore resistenza, sì che più difficilmente viene strappata nelle manovre di isolamento della costola.

All'intervento operatorio deve seguire un lungo ed accurato trattamento dell'infermo, sì da ottenere due condizioni particolari, e cioè evitare una facile mobilità della parete dell'emitorace operato, mobilità che favorirebbe lo spostamento del mediastino e la respirazione paradossa del polmone collassato, e cercare di ripristinare al più presto i movimenti dell'arto superiore corrispondente per impedire deformazioni della colonna vertebrale e limitazioni funzionali permanenti dell'arto stesso. Alla prima condizione si si può provvedere non con fasciatura ben stretta del torace, ma con applicazione di numerose striscie di sparadrappo che cingano tenacemente l'emitorace operato attaccandosi posteriormente sulla colonna vertebrale e anteriormente sullo sterno o sulla regione anteriore dell'emitorace sano; la seconda si può ottenere facendo compiere al malato, appena possibile, esercizi ginnastici bene appropriati che assicurino una completa e normale motilità dell'arto corrispondente al lato operato.

Le modificazioni che la toracoplastica extrapleurica produce sul polmone collassato sono in tutto paragonabili a quelle provocate da un pneumotorace mantenuto per lungo tempo. Le osservazioni anatomo-patologiche compiute su individui sottoposti all'intervento portano alle stesse conclusioni che già abbiamo accennato a proposito del pneumotorace; alterazioni cioè della circolazione sanguigna nel senso di una maggiore irrorazione in primo tempo con successiva diminuzione di essa in rapporto e parallelamente alla produzione di connettivo; stasi della circolazione linfatica, produzione spiccata di connettivo cicatriziale, restringimento del lume delle vie aeree, rimpicciolimento delle

caverne sino alla loro obliterazione quando siano non troppo grandi ed a pareti non molto spesse e rigide. Anche nel caso della toracoplastica, pur quando esiste una diffusione della tubercolosi al polmone sano, non si riscontrano in quello retratto segni di focolai nuovi e recenti (Christensen).

L'osservazione anatomo-patologica conferma quindi il parallelismo che esiste fra pneumotorace artificiale e toracoplastica estesa extrapleurica nei riguardi del meccanismo di azione. Circa le indicazioni e le controindicazioni per la toracoplastica da quanto è stato sopra esposto risulta chiaro che esse sono le stesse del pneumotorace, avendo in più quale condizione che rende necessaria la sostituzione della toracoplastica al pneumotorace, la presenza di aderenze pleuriche estese. Tutti gli autori sono anche concordi nell'affermare che è necessario che il malato si trovi in condizioni generali abbastanza buone, si da sopportare la gravità dell'intervento. In linea generale si può dire che le forme di tubercolosi polmonare che possono essere trattate con la toracoplastica extrapleurica sono quelle strettamente unilaterali, a tipo produttivo (secondo la classificazione adottata dagli autori tedeschi) cavernose, con tendenza alla progressività e non influenzabili dagli altri mezzi terapeutici. È pure necessario che non esistano a carico di altri organi complicazioni tubercolari di qualche entità e, se lievi affezioni del laringe interessanti soltanto la mucosa, albuminurie febbrili o tossiche senza sintomi di localizzazioni del processo tubercolare nel rene non costituiscono una controindicazione all'intervento; all'incontro ogni sintomo di nefrite, di diabete, di vera e propria tubercolosi renale e laringea, intestinale ed anche estese aderenze pleuriche a carico del polmone sano, senza che questo presenti focolai parenchimatosi di lesioni tubercolari, costituiscono altrettante controindicazioni assolute all'operazione, così come ne sconsigliano l'intervento le condizioni generali di nutrizione e sanguificazione scadute, ed i segni di debolezza del miocardio.

Ma se il pneumotorace rappresenta un intervento scevro di pericoli, bene sopportato dal paziente, e di così lieve e facile applicazione da potere essere anche eseguito ambulatoriamente; la toracoplastica costituisce invece un atto operatorio di alta gravità pericoloso sia immediatamente, sia per le complicazioni che possono intervenire. Onde certamente nel giudizio circa la utilità dell'intervento è necessario avere riguardo oltre che a tutte quelle condizioni che lo rendono consigliabile, anche a quelle circostanze particolari che fanno presumere per il paziente una assoluta inefficacia di ogni altra cura, una costante inabilità a qualsiasi occupazione e per il decorso della malattia, un andamento progressivo inevitabile verso la morte in un periodo di tempo relativamente breve. Quando ciò si verifichi e quando si possa arguire dalle condizioni generali dell'infermo che l'operazione potrà essere sopportata senza danno, può essere serenamente consigliata la toracoplastica extrapleurica. E nelle mani di operatori provetti e bene esercitati in tale branca della chirurgia, l'intervento ha perso molto di quella gravità particolare che venne riconosciuta nei primi casi così trattati.

Si è pure consigliato di ridurre la gravità dell'operazione o eseguendo questo in due tempi, o limitando la resezione costale a quel tratto di torace che corrisponde alle aderenze pleuriche, mentre la parte di polmone libera da aderenze può essere compressa con un pneumotorace che in tal caso risulta parziale. L'intervento in due tempi può essere seguito in malati deperiti e deboli e nel senso di asportare in primo tempo le costole inferiori sino alla VI o V, in secondo tempo le altre sino alla I, ma non nel senso di resecare in una prima operazione un determinato tratto di ogni costola, ed in una successiva ampliare la resezione, come risulta da molti dei casi pubblicati dal Brunner. L'applicazione di una toracoplastica parziale che per la maggiore frequenza delle aderenze sul lobo superiore, dovrebbe essere una toracoplastica extrapleurica superiore combinata con un pneumotorace inferiore, come hanno anche consigliato Spengler e Sauerbruch rappresenta un intervento misto che può avere come solo vantaggio la diminuzione del pericolo di aspirazione dal polmone malato a quello sano.

Infatti il pneumotorace in tali casi mantenendo compreso il polmone nelle parti inferiori, si oppone alla respirazione paradossa; fattore importante per il suddetto pericolo.

Secondo Brauer, queste toracoplastiche parziali sono da sconsigliare sia perchè una volta sottoposto il malato all'intervento non pare sia poi così più pericoloso eseguire una plastica totale anzichè parziale, sia perchè la toracoplastica totale non produce deviazioni della colonna vertebrale nè deformazioni evidenti: all'infuori di un uniforme e regolare rimpicciolimento dell'emitorace, sia perchè, una volta soppresso il pneumotorace parziale la parte di polmone che riacquista la sua funzionalità ammala di tubercolosi più facilmente di quanto non avvenga per l'altro polmone sano.

Le osservazioni finora compiute consiglierebbero quindi di astenersi dagli interventi parziali e localizzati nella cura di una lesione tubercolare del polmone, ma di preferire sempre quegli interventi che portano ad un collasso quanto più completo possibile del polmone malato. Sembrerebbe quindi che il solo metodo da seguire fosse quello di Brauer, che portando ad una resezione ampia delle costole, permette di ottenere un completo spostamento in avanti della scapola ed una retrazione del polmone paragonabile a quella determinata da un buon pneumotorace. Nella esecuzione della toracoplastica extrapleurica finora invece è stato seguito di preferenza il metodo di Sauerbruch che se è meglio tollerato dagli infermi e se più difficilmente porta ad un notevole indebolimento della parete toracica, come avviene col metodo di Brauer, sì da rendere meno frequente il verificarsi di una respirazione paradossa, ha però lo svantaggio di non permettere al polmone quella retrazione completa dalla quale possiamo attendere la guarigione clinica della malattia.

La toracoplastica extrapleurica applicata per opera di medici e di chirurgi tedeschi alla cura della tubercolosi polmonare, da quasi un ventennio, non si è ancora diffusa negli altri paesi, e quanto è frutto di osservazione e di esperienza si trova sparso nelle varie pubblicazioni tedesche o riassunto nei lavori di Brauer e di Sauerbruch. Da qualche anno ha incontrato un certo favore anche in Francia per opera di Madinier e di Burnand; in Italia pochissimi sono stati i tentativi compiuti e resi noti, quantunque i risultati incoraggianti ottenuti dimostrino come allo stato attuale delle nostre conoscenze nella cura della tubercolosi polmonare, possa questo metodo chirurgico, quando altri sussidi terapeutici vengono meno, restituire alla società in buone condizioni di salute e di capacità al lavoro, individui diversamente condannati ad assistere ad una più o meno rapida ma fatale evoluzione della loro malattia.

Certamente dando uno sguardo alle osservazioni cliniche pubblicate si è colpiti dal fatto che mentre i primi interventi per toracoplastica erano seguiti da una elevata mortalità, successivamente le statistiche riportate da vari autori dimostrano una notevole riduzione della mortalità stessa post-operatoria; il che può essere messo in rapporto o con il migliorarsi della tecnica individuale, o con la più esatta valutazione delle indicazioni e controindicazioni all'operazione. Già nel 1909 il Brauer esaminando una prima serie di casi di toracoplastica e riconoscendone la elevata mortalità pensò che tale fatto fosse dovuto alla troppo estesa resezione costale eseguita secondo il metodo di Friedrich, e consigliò, pure mantenendo ampia la resezione, di limitarla al tratto compreso fra la linea paravertebrale e quella sottoscapolare, come egli stesso poi in seguito ebbe a compiere. E le statistiche successive sono confortanti poichè mostrano una mortalità immediata per l'operazione dal 0, al 10 % ed una riduzione notevole dei casi di morte nel decorso di primi mesi dopo l'operazione. Ora sull'esito infausto ed immediato dell'intervento influisce il perfezionamento della tecnica e l'abilità maggiore del chirurgo; sulla diminuzione della mortalità nei primi mesi (quale ora si aggira fra il 12 e il 20 %) certamente ha avuto importanza una migliore e più esatta scelta dei casi da operare. La maggior parte delle statistiche compiute spetta ai tedeschi, e specialmente al Sauerbruch che sui circa 800 casi noti nella letteratura, porta il contributo di oltre 400 inter-

venti dei quali circa 2/3 compiuti secondo le direttive della resezione paravertebrale. A questi seguono quelli di Brauer e quelli di Schreiber di Davos operati tutti seguendo il metodo della toracoplastica più estesa sottoscapolo-paravertebrale. Contributo minore ma sempre ragguardevole hanno recato Friedrich, Wilms, Saugman, Bull, Jessen, Nyström e Mühsam.

In Francia nel 1922 Brunaud ha riferito su 7 casi di tubercolosi polmonare trattati con la toracoplastica extrapleurica estesa alla Brauer, egli ebbe un solo caso di morte 8 giorni dopo l'operazione per infezione secondaria della ferita. Gli altri casi erano ancora in osservazione quando egli ne fece oggetto della comunicazione e nulla potè affermare sui risultati terapeutici. Ameuille e Lardennois operarono 4 malati con successo seguendo la tecnica di Sauerbruch. In Italia dopo un primo caso comunicato dal Carpi nel 1916 e nel quale alla toracoplastica alla Sauerbruch seguì un arresto della lesione polmonare (cavernosa) ed una evoluzione verso la sclerosi; altri 4 furono resi noti dal Caprioli nel 1923. Anche questi furono operati secondo il metodo di Sauerbruch e l'intervento fu seguito da risultato particolarmente favorevole. Dal compendio delle osservazioni compiute specialmente negli ultimi anni, si può dedurre che in seguito alla applicazione della toracoplastica extrapleurica, circa il 40 % degli individui operati ha potuto riprendere le proprie occupazioni senza manifestare sintomi degni di nota in un periodo di osservazioni protratto anche per parecchi anni. La percentuale però dei casi migliorati notevolmente è più elevata giungendo sino al 50 %. Questi dati sono quelli che riporta il Brauer da una attenta disamina delle varie osservazioni pubblicate, ma una ancora più recente statistica compiuta da O. Ziegler di Hannover e riferita nella Conferenza sulla tubercolosi di Coburgo (nel maggio 1924) porterebbe sino all'80 % il numero dei casi di guarigione, quando ad una tecnica scrupolosa sia aggiunta una esatta valutazione delle indicazioni all'intervento. Senza entrare in un dettagliato esame delle varie pubblicazioni apparse, si può affermare che le conclusioni di Ziegler appaiono alquanto ottimistiche, non potendosi riconoscere una così elevata proporzione di guarigioni nel senso da Ziegler stesso inteso. Ciò che importa sovratutto è il riconoscere sino a quale limite può la toracoplastica recare il risultato particolarmente favorevole di restituire alla famiglia ed alla società individui che possano attendere in piena attività alle loro occupazioni. In questo senso la proporzione dei guariti si aggira al massimo verso il 40 %. Bisogna riconoscere che in attesa di quella vittoria di ogni tentativo terapeutico della tubercolosi polmonare che possa portare alla guarigione di una così diffusa malattia, la toracoplastica extrapleurica costituisce un metodo non privo di vantaggi notevoli e tale da dovere essere preso in seria considerazione ogni qual volta si abbia la presunzione ben fondata di ottenere dalla sua applicazione quanto esso può dare, e quello che non possono altri metodi terapeutici permettere di raggiungere.

3) *Frenicotomia e frenicoexeresi.*

Un altro intervento chirurgico consigliato nella cura della tubercolosi polmonare grave unilaterale, specie quando la lesione ha sede nel lobo inferiore è quello costituito dalla sezione del frenico cui segue paralisi della metà corrispondente del diaframma. Questa operazione tecnicamente molto facile, fu consigliata e sperimentata per la prima volta nel 1911 da Stürtz e specie in questi ultimi anni ha assunto una maggiore applicazione sia in Germania che in Francia, in Italia e in America. L'osservazione che guidò Stürtz a proporre un simile intervento ebbe a fondamento non solo il dato semeiologico di una diminuzione della capacità dell'emitorace, e quindi una relativa retrazione del polmone, ma anche il dato clinico di un miglioramento delle condizioni generali dell'infermo e dei sintomi obiettivi della lesione polmonare. All'elemento semeiologico controllabile in ogni suo particolare con l'indagine radiologica ed all'elemento clinico, si aggiunse il dato dell'osservazione anatomica dimostrante come alla parziale retrazione del polmone, quale si può ottenere con lo spostamento del diaframma verso l'alto, corrispondeva successivamente una maggiore produzione di tessuto connettivo.

Il risultato quindi era avvicinabile a quello che si ottiene col pneumotorace o colla toracoplastica extrapleurica colla differenza che non si può parlare di collasso polmonare ma soltanto di una relativa retrazione e di una diminuita mobilità del polmone malato.

Nella operazione proposta da Stürtz il frenico era reciso al collo nella sua porzione sovrastante al muscolo scaleno, asportando dal nervo stesso un tratto di circa 1 cm.

Le indicazioni alla frenicotomia sono costituite anzitutto dalla unilateralità delle lesioni polmonari, dalla presenza di aderenze pleuriche che non permettono l'attuazione di un pneumotorace, dalla gravità delle lesioni e dallo stato generale che rende sconsigliabile un intervento grave come la toracoplastica extrapleurica. A ciò si può aggiungere che la frenicotomia è stata ed è utilizzata dal Sauerbruch per saggiare nei casi da sottoporre alla toracoplastica, lo stato dell'altro polmone. Se dopo eseguita la frenicotomia dallo stesso lato nel quale dovrebbe poi praticarsi la toracoplastica, si manifestano sintomi nel polmone dell'altro lato testimoni di un risveglio di focolai tubercolari che non avevano dato prima segni clinici e radiologici sufficientemente chiari, è assolutamente sconsigliabile ricorrere alla toracoplastica poichè a questa seguirebbe una estesa e rapida evoluzione della malattia nel polmone ritenuto sano. Dalle osservazioni compiute risulta anche che la parziale retrazione del polmone susseguente alla frenicotomia può determinare una diminuzione di volume nelle caverne quando queste siano piccole ed a pareti non troppo spesse o rigide. Ciò è stato notato anche se la caverna risiede nel lobo superiore, il che sta ad indicare come la retrazione del polmone si esplichi ugualmente su tutto l'organo e non prevalentemente nella porzione basilare. La tecnica originale di Stürtz ha subìto però delle modificazioni per opera di Goetze e di Felix, modificazioni suggerite dalla constatazione che eseguendo il semplice taglio del frenico non in tutti i casi si otteneva la paralisi del diaframma. Infatti un più esatto e dettagliato studio dell'innervazione del diaframma, compiuto da Goetze e da Felix ha dimostrato due fatti importanti. Esiste frequentemente cioè una anastomosi fra il frenico ed il nervo succlavio (Goetze); di più la innervazione del diaframma è in parte compiuta anche dal n. parafrenico (Felix) che proviene dal IV o V nervo cervicale e si congiunge col tronco del frenico presso l'ilo polmonare. La presenza del nervo parafrenico è stata da Felix constatata circa nel 20-30 % dei casi. Quale conseguenza di ciò Goetze consigliò di recidere anche il nervo succlavio e Felix di procedere invece alla exeresi del nervo frenico. In tal modo cercando di asportare almeno 12-14 centimetri del nervo si vengono a togliere sicuramente le connessioni del frenico sia col nervo succlavio che col parafrenico, e si ottiene la paralisi del diaframma, senza bisogno di ricorrere alla preparazione e sezione del succlavio, che costituisce una manovra non sempre facile. Inoltre anche reciso il succlavio può in quasi un terzo dei casi rimanere l'azione del parafrenico sufficiente ad impedire la paralisi del diaframma.

Oggi, dopo questi studi ed osservazioni di Goetze e di Felix non si compie più la semplice frenicotomia, ma la exeresi del frenico. Questa operazione non presenta pericoli seri; l'asportazione del tratto di frenico viene fatta per strappamento, avvolgendo molto lentamente il capo periferico del nervo attorno ad una pinza da emostasi. Gli incidenti che possono intervenire durante l'exeresi sono:

1) Lacerazione dell'arteria frenico-pericardica, resa possibile dal fatto che l'arteria è avvolta insieme con due diramazioni del frenico da una stessa guaina connettivale. Felix non osservò mai un tale incidente procedendo allo strappamento del nervo molto lentamente.

2) Lacerazione della vena succlavia, per la circostanza che tra il frenico che decorre all'interno, ed il parafrenico che decorre al davanti della vena esiste una anastomosi che circonda la vena.

3) Modificazioni riflesse della respirazione e della circolazione, possibili soltanto quando esistono aderenze pleuriche e pericardiche che siano strappate durante la exeresi

del nervo. Anche in tal caso eseguendo l'operazione molto lentamente questo incidente può essere evitato.

La più larga applicazione dell'exeresi del frenico ha dimostrato che essa può essere utilizzata anche come mezzo accessorio per rendere più completo il collasso del polmone da pneumotorace, quando per la presenza di aderenze diaframmatiche sia impossibile staccare il polmone dal diaframma. Ho anche più sopra notato come le aderenze diaframmatiche siano non facilmente trattabili con la cauterizzazione sotto il controllo della toracoscopia. Ne viene di conseguenza che in tali circostanze può essere utile associare al pneumotorace, che per ragioni anatomiche non può essere completo la frenico-exeresi. Su tale fatto ha anche recentemente insistito il Morelli nel Congresso di Medicina Interna di Milano (1924).

Il Lange, raccogliendo i casi di frenicotomia pubblicati sino al 1922, e che ammontavano soltanto a 83, osserva come effettivamente in seguito alla paralisi del diaframma, la capacità respiratoria del polmone, parzialmente retratto, diminuisca anche di 300-400 cm., come siano manifesti i sintomi di miglioramento delle condizioni generali dell'infermo, e delle condizioni particolari delle lesioni polmonari con diminuzione dell'espettorato che in un caso di O. Ziegler scese da cc. 150 a cc. 30-40.

Concordi alle osservazioni di Lange sono quelle di Goetze, di Fischer, di Zadek, di Felix, di Brauer, di Sultan, di Morelli, e si può ritenere che in un certo numero di casi l'applicazione sola della exeresi del frenico può determinare un evidente miglioramento della malattia, miglioramento che non erasi verificato con la comune terapia medica, e che non si poteva sperare di ottenere con altri mezzi chirurgici perchè esistevano condizioni particolari controindicanti detti sussidi terapeutici. Accanto a ciò occorre tenere presente che la paralisi del diaframma può rendere più completo e quindi di maggiore efficacia un pneumotorace e come ha consigliato Sauerbruch essere impiegata prima della toracoplastica extrapleurica per saggiare più esattamente le condizioni dell'altro polmone, onde trarre elementi più sicuri per la opportunità o meno della esecuzione di una toracoplastica.

4) *Pneumolisi e piombaggio.*

Nell'intento di determinare una diminuzione di volume delle caverne polmonari, si è anche proposto e tentato di ottenere un collasso parziale della parte di polmone nella quale hanno sede le caverne (apice) distaccando la pleura costale dalle sue connessioni con le costole e riempiendo con una sostanza inerte il vuoto che si forma tra il polmone retratto e la parete toracica. Questo intervento che può considerarsi come una conseguenza dell'operazione fatta da Schlange in un caso di emorragia grave in una caverna dell'apice fu proposto e compiuto da Tuffier nel 1910. Egli ottenne il collasso parziale dell'apice del polmone resecando la 2ª costola e distaccando senza lederla la pleura parietale (Pneumolisi) con permanenza di una cavità tra la parete toracica ed il polmone. Tuffier pensò anche di riempire questa cavità con tessuto adiposo tolto contemporaneamente dall'individuo stesso oppure con pasta di Beck, nell'intento di aggiungere alla retrazione del polmone, una compressione più o meno marcata, onde ottenere più facilmente una diminuzione di volume delle caverne. Autori successivi che applicarono l'operazione di Tuffier consigliarono alcune modificazioni nei riguardi della sostanza da impiegare per il piombaggio, avendo di mira di evitare o il riassorbimento o l'eliminazione della sostanza usata, o l'infezione della cavità.

Il riassorbimento del materiale impiegato si evita facilmente ricorrendo come ha fatto Tuffier meglio che a tessuto adiposo, a sostanze inerti che alla temperatura del corpo siano solide (paraffina, ecc.). Più difficile è evitare l'eliminazione di dette sostanze o l'infezione della cavità postoperatoria trattandosi di una cavità artificiale che secerne abbondantemente. Jessen propose di usare il tamponamento comune, Gwerder adoperò un pallone di gomma; ma con questi metodi con grande facilità sopravveniva l'infezione.

Baer consigliò di siempire la cavità operatoria con paraffina avente il suo punto di fusione tra 48° e 50°, mescolata con carbonato di bismuto e con vioformio. Questo materiale non è riassorbibile e rimane nella parete toracica come un corpo estraneo che può però venire più o meno tardi eliminato sia asetticamente che attraverso lo stabilirsi di una infezione. Non è nemmeno raro il verificarsi una usura della parete della caverna polmonare in seguito alla compressione prolungata, con la grave conseguenza di infezione della cavità pleurica o di quella extrapleurica quando i due foglietti della pleura aderiscano in corrispondenza del punto ove è avvenuta l'usura della parete della caverna. Casi consimili hanno potuto osservare Jessen, Sauerbruch, in seguito all'uso di paraffina. Dal punto di vista quindi delle conseguenze postoperatorie non sembrerebbe che la pneumolisi ed il relativo piombaggio rappresentassero un intervento di utile applicazione. Lo studio poi delle modalità secondo le quali si compie la compressione del polmone e delle caverne dimostra anche come il metodo non corrisponda a quelle esigenze che sono necessarie perchè veramente un collasso polmonare, anche parziale possa essere di qualche giovamento. Infatti lo studio clinico e radiologico dei casi sottoposti al piombaggio fa rilevare come la compressione del polmone si compia soltanto nel senso sagittale dall'esterno all'interno e come i segni semeiologici di massima compressione si abbiano sulla linea ascellare. Manca quindi con questo metodo quella riduzione di volume uniforme in tutte le direzioni che può veramente esercitare un utile effetto sulle lesioni polmonari. Di più, come in tutti gli interventi che agiscono su una parte sola del polmone malato, non è per nulla diminuito il pericolo della insorgenza di nuovi focolai morbosi nelle parti non assoggettate alla compressione, anzi si può pensare, in base alle osservazioni compiute che tale pericolo è facilitato dalla parziale compressione del polmone.

La pneumolisi, ed il piombaggio proposti per il trattamento delle lesioni strettamente localizzate, e specialmente delle caverne circoscritte nella regione apicale, non pare abbiano corrisposto alle speranze riposte nel metodo da Tuffier e specie da Baer che più degli altri ha voluto insistere sulle indicazioni e sulla tecnica operatoria. Nella conferenza della tubercolosi che ha avuto luogo a Coburgo nel maggio 1924, le conclusioni riportate da Ziegler relativamente alla pneumolisi ed al piombaggio sono state assolutamente sfavorevoli al metodo sia per la incompleta efficacia che esso può determinare nel trattamento delle lesioni polmonari, per le quali è stato consigliato, sia per gli inconvenienti e pericoli che il metodo stesso porta seco, tanto che Ziegler si dimostra concorde all'opinione di Brauer, nel ritenere preferibile, quando non esistano particolari controindicazioni, ricorrere alla toracoplastica extrapleurica, anzichè alla pneumolisi ed al piombaggio.

*
* *

Così, mentre nel moltiplicarsi e perseguirsi incessante degli studi bacteriologici, biologici e clinici, si cerca di approfondire ogni nostra conoscenza dell'infezione tubercolare nella speranza di conquistare quel mezzo terapeutico che valga a sicuramente combattere e vincere l'agente eziologico di valenti medici e chirurgi nell'attesa di questa conquista hanno cercato di attuare metodi di cura suggeriti dall'osservazione di fatti clinici ed anatomici e diretti non alla cura della malattia, ma al trattamento del focolaio morboso o meglio dell'organo malato. I risultati ottenuti giustificano l'impiego di detti mezzi terapeutici che, come abbiamo visto vanno dal pneumotorace e dalla frenico-exeresi, sino a quell'operazione di difficile tecnica e di alta gravità che è la toracoplastica extrapleurica.

Si può dire che dei vari interventi escogitati e cimentati, solo due hanno corrisposto veramente ai fini prefissi, il pneumotorace, e la toracoplastica, l'uno semplice, di facile applicazione noto per opera di un medico, il Forlanini, e rimasto di dominio me-

dico, l'altro, grave, di difficile attuazione esatta e di dominio della chirurgia. Gli altri mezzi chirurgici possono recare qualche giovamento come sarebbe dimostrato dalle osservazioni rese note, ma si presentano sempre come metodi incompleti e non tali da essere con larga misura applicati alla cura della tubercolosi polmonare.

Rimane pur sempre come elemento fondamentale che può il focolaio tubercolare del polmone guarire, quando si creino nel polmone stesso condizioni di immobilità quanto più è possibile completa e totale; nel pneumotorace ciò può essere raggiunto essendo libere le due superfici pleuriche, e guarito il focolaio morboso, può il polmone riprendere gran parte della sua funzionalità; colla toracoplastica extrapleurica, indicata là ove esistono le condizioni per un pneumotorace, ma dove questo non può applicarsi per estese aderenze pleuriche si ottiene ugualmente una totale e quasi completa immobilizzazione del polmone, ma questi perde definitivamente la sua funzionalità. Conservativa dunque la terapia pneumotoracica, demolita nei riguardi funzionali quella toracoplastica, ma entrambe basate ugualmente sul principio del collasso polmonare, quale elemento di alto valore nella guarigione della lesione tubercolare. E nell'attesa fiduciosa che sia un giorno conquistato il mezzo per combattere e vincere la tubercolosi, possono nel campo delle manifestazioni polmonari essere ora applicati metodi che appaiono medici nel loro meccanismo di azione, chirurgici per la loro applicazione tecnica e che hanno permesso a malati costretti ad assistere alla evoluzione lenta e progressiva del loro male, di ritornare al lavoro portando in sè una riacquistata fede nella vita.

Giugno 1925.

BIBLIOGRAFIA.

1) *Toracoscopia e cauterizzazione delle aderenze pleuriche.*

Christoffersen N. R. Ugeskrift. f. Laeger., 1921, n. 7.
Duval P. Presse médic., 1922, n. 38.
Fiori L. Il Policlinico, Sez. medica, 1915.
Gehrcke A. Beit. z. Klin. der Tuberk., vol. 57, 1923.
Hervé. Revue de la Tuberc., vol. 3, n. 4, 1922.
Holmboe W. Norsk. magaz. f. laeger., vol. 83, n. 1, 1922.
Jacobaeus H. C. Surg., gynaecol. a. obst., vol. 34, n. 3, 1922.
Id. Acta chirurg. scand., vol. 53, n. 4, 1921.
Id. Deut. med. Woch., n. 25, 1921.
Id. Beit. z. Klin. d. Tuberk., vol. 35, n. 1, 1915.
Id. Surg. gynecol. a. obstet., vol. 32, n. 6, 1921.
Korbsch R. Münch. med. Woch., vol. 68, n. 1, 1921.
Piguet A. e Giraud A. Presse méd., n. 23, 1923.
Ulrici H. Deut. med. Wochen., n. 14, 1918.
Unverricht. Zeit. f. Tuberk., vol. 36, n. 4, 1922.
Id. XXXIV Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden, 1922.

2) *Toracoplastica.*

Ameuille P. e Lardennois G. Bull. et Mém. de la Soc. Med. des Hôp. de Paris, n. 35, 1923.
Alvarez C. Semana médica, vol. 23, n. 1402, 1920.
Arcangeli A. Ann. Facul. di Med., Perugia, vol. 2, 1912.
Bang S. Nordisk. Tidskrift. for Terap., 1911.
Brauer L. e Spengler L. Handbuch der Tuberkulose von Brauer, Blumenfeld, Scröder, vol. II, 1923.
Brunner A. Zent. f. die gesam. Tuberk., vol. 18, 1922.
Id. Die chirurgische Behandlung der Lungentuberkulose, Barth, Lipsia 1924.
Bull P. Norsk. magaz. for Laegeridenskaben, n. 11, 1919.
Id. Acta chirurg. scandin., vol. 52, 1920.
Burnand. Bull. et mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris, vol. 3, 1922.
Caprioli N. Studium, n. 6, p. 174, 1923.

CARPI U. Il pneumotorace terapeutico, vol. II, 1916.
CORTÈS D. ANTONIO. Rev. med. de Sevilla, vol. 40, 1921.
EDEN R. Beit. z. Klin. d. Tuberk., vol. 14, 1909.
FRIEDRICH P. L. Münch. med. Woch., n. 39-40, 1911.
ID. Mediz. Klinik, n. 33, 1908.
ID. Münch. med. Woch., n. 47-48, 1908.
FRISCH A. Wien. klin. Woch., vol. 34, n. 37, 1921.
ID. Beit. z. Klin. d. Tuberk., vol. 53, 1922.
GRAVESEN. Zent. f. d. Gesam. Tuberk., vol. 16, 1920.
JESSEN. Die Operative Behandlung der Lungentuberkulose, 3ª ediz., Lipsia. 1921.
IPSEN J. Bibliothek for Laeger, 1914.
KAREWSKJ. Zeit. f. Tuberk., vol. 16, n. 6, 1909.
KLEHMET M. Diss. Greifswald, 1919.
KRONBERGER H. Deut. med. Woch., n. 10, 1917.
LENONNET L. Revue de la Tuberc., vol. 6, 1909.
MADINIER I. La thoracoplastie extrapleurale dans le traitement de la tuberculeuse pulmonaire, Masson e C.ie, Paris, 1922.
MÜHSAM. Zeit. f. ärztl. Fortbil., n. 5, 1919.
MÜLLER H. Zentr. f. d. gesam. Tuberk., vol. 15, 1921.
NAEGELI T. L. Therap. Halbmonatsch., vol. 34, 1920.
RIECKENBERG. Int. Centr. f. die gesam. Tuberk., vol. 14, 1920.
SAUERBRUCH. Die Chirurgie der Brustorgane, I. Springer, Berlin 1920.
SAUGMAN CHR. Tubercle, vol. 1, 1920.
ID. Ugerskrift for Laeger, n. 14, 1919.
SCHOTTMÜLLER. Deut. med. Woch., n. 23, 1918.
SCHRÖDER. Inaug. Dissert., Berlin, 1919.
SHORTLE and GEKLER. Journ. of the Americ. med. Assoc., vol. 78, n. 3, 1922.
TURBAN. Berl. Klin. Woch., n. 21, 1899.
UNVERRICHT. Klin. Wochen., vol. 1, n. 19, 1922.
WALGE. Inaug. Dissert., Berlin, 1919.
ZINN und MÜHSAM. Berl. Klin. Woch., n. 3 e 4, 1915.

3) *Frenicotomia e frenicoesceresi.*

FELIX W. Deut. Zeitschrift f. Chirurg., vol. 171, 1921.
GOETZE O. Klin. Woch., vol. I, 1922.
HANUS A. Zeit. f. Tuberk., vol. 36, 1922.
KROH F. Münch. med. Wochen., vol. 69, 1922.
LANGE K. Deut. Zeit. f. Chirurg., vol. 168, 1922.
MORELLI. XXX Congresso Med. Interna, Milano 1924.
PRIBRAM. Wien. Klin. Wochen., n. 48, 1918.
STUERTZ. Deut. med. Wochen., n. 48, 1911.
ID. Deut. med. Wochen., n. 19, 1912.
ID. Münch. med. Woch., n. 44, 1913.
SULTAN. Deut. med. Woch., n. 29, 1923.
WALTHER HANS E. Beit. z. Klin. Chirurg., vol. 90, 1914.

4) *Pneumolisi e piombaggio.*

BAER G. Zeit. f. Tuberk., vol. 23, 1914.
ID. Münch. med. Woch., n. 49, 1921.
EDEN R. T. Deut. med. Wochen., n. 37, 1920.
EISELBERG. Münch. med. Wochen., n. 49, 1919.
KALB O. Deut. med. Wochen., n. 7, 1917.
KUTSCHA-LISSBERG E. Wien Klin. Wochen., n. 21, 1923.
NEUMANN W. Wien. med. Woch., n. 16-17, 1920.
SAUERBRUCH. Beit. z. Klin. Chirurgie, vol. 90, 1914.
STÖCKLIN H. Zeit. f. Tuberk., vol. 35, 1921.
ULRICI H. Tubercle, vol. 3, 1922.

Roma, 1925 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier V. ASCOLI, dir. e resp.

Anno XXXII Roma, 1° Novembre 1925 Vol. XXXII-M (fasc. 11)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI

Clinico Medico di Roma

SOMMARIO

Il Policlinico *fa parte dell'Associazione internazionale della stampa, ne segue le norme, Pubblica in fine d'ogni memoria un breve* sunto *o le* conclusioni *scritte dall'autore.*

LAVORI ORIGINALI

I.

Le sindromi lombalgiche e lombartriche attribuite a sforzo, nell'infortunistica.

Dott. prof. Salvatore Diez, docente nella R. Università di Roma.

Nella pratica infortunistica ci troviamo frequentemente di fronte ad assicurati che vengono ad accusare una sindrome sempre presso che identica a carico sopratutto della regione lombare, ma anche della dorso-lombare e della lombo-sacrale, da essi attribuita ad uno sforzo fatto durante il lavoro. La sindrome è caratterizzata nei suoi elementi più salienti da dolore vivo, sopravvenuto rapidamente nella regione, esacerbantesi nei movimenti del corpo, e da impotenza funzionale del segmento del tronco corrispondente alla localizzazione dolorosa.

Il medico, quando ritiene provata l'esistenza di uno sforzo lavorativo più o meno violento, pur non sapendo precisare, nella maggioranza dei casi, da quale entità morbosa il soggetto sia affetto, di solito rilascia un certificato di infortunio con la diagnosi «lombaggine da sforzo»; è una denominazione questa che ha il vantaggio di non pregiudicare nulla circa la vera natura della lesione. Altre volte alla parola lombaggine, volendo meglio specificare, ne sostituisce altre: lacerazione muscolare da sforzo, distrazione muscolare, distorsione vertebrale. Sono medici questi i quali conoscendo la grande frequenza delle lombaggini dovute ad altre cause, specie reumatiche, hanno la coscienza di dire troppo poco, usando la semplice denominazione di lombaggine e vogliono tradurre meglio in parole il loro convincimento sulla natura traumatica della malattia. In gran numero dei casi, però, la lombalgia non è una sindrome

che sia l'esponente di malattia dovuta a sforzo, ma è da attribuirsi a numerose altre cause morbose che col lavoro non hanno rapporti di sorta, e che lo sforzo tutt'al più rivela o esacerba.

Per l'infortunista, perciò, che voglia procedere con cautela, la così detta lombaggine costituisce, come dice l'Imbert, un vero *cauchemar*, tante sono le difficoltà che gli si presentano per una esatta diagnosi clinica e medico-legale. e le possibilità di simulazione.

L'importanza del problema è dimostrata dalla forte percentuale di infortuni costituiti da lombaggine: secondo una statistica del Pisa, dell'Istituto medico degli infortuni di Milano, si ebbe nel triennio 1906-1908 il 3,2 % di denunzie; il 2,5 nell'Arsenale di Spezia; il 3,9 % nella « Fondiaria » compagnia di assicurazione, il 3,10 % nelle Ferrovie dello Stato nel sessennio 1908-1913 (Ciampolini). In Francia si giunge all'8 % con una inabilità temporanea media di 6 giorni (Sécretan).

Occorre quindi poter riconoscere le sindromi lombalgiche dovute a sforzo dalle altre che vengono pretestate come infortuni. Io non credo che per la diagnosi differenziale si possa fare assegnamento prevalentemente sugli elementi extraclinici, come altri autori ritengono. A prescindere dal fatto che non è sempre possibile un'esatta valutazione dinamica dello sforzo compiuto, e che non si può ammettere che ad una identica forza estrinsecata corrispondano sempre identici effetti, molti fattori concorrendo a seconda delle contingenze e degli individui a modificarli, a me pare che l'elemento clinico debba prevalere sempre nell'identificazione delle sindromi morbose.

Il medico poi non deve dimenticare che non è sufficiente una diagnosi generica che limiti il suo giudizio a differenziare le lombalgie in due grandi gruppi: traumatiche e no. In tutte e due le evenienze egli ha il dovere di indagare la causa vera della sindrome, sia per la prognosi, sia per la terapia.

L'elemento extraclinico ha certamente, come quello anamnestico, il suo valore, ma non è nè conclusivo, nè sufficiente per una diagnosi sulla natura della malattia.

Esamineremo, pertanto, quali lesioni capaci di manifestarsi con la sindrome « lombalgia » uno sforzo nel senso medico-legale possa produrre a carico degli elementi anatomici della regione lombo-sacrale. e quali sintomi permettano di differenziare queste da altre malattie che, pur rivelandosi con sintomi analoghi, sono dovute ad altre cause.

I. — Lesioni della regione lombo-sacrale dovute a sforzo.

Fra le lesioni traumatiche che possono interessare la regione lombo-sacrale, quelle che uno sforzo può provocare sono le seguenti: lacerazioni fascicolari dei muscoli che corrono nelle docce paravertebrali (ileo-costale, lungo dorsale, trasverso spinoso); distorsioni della colonna vertebrale; fratture delle apofisi vertebrali accompagnate qualche volta da lesioni nervose; distorsioni sacro-iliache.

Lacerazioni muscolari fascicolari. — Che uno sforzo straordinario possa produrre lacerazione totale o parziale dei muscoli e dei tendini è cosa ben nota in patologia.

Oltre che nei muscoli paravertebrali, furono osservate lacerazioni degli adduttori nel cavalcare, del retto anteriore dell'addome nella ginnastica e nell'atto di montare a cavallo, del retto anteriore della coscia nell'evitare una caduta all'indietro, dei muscoli del bicipite gemellare nella corsa e nel salto, del bicipite brachiale, specialmente del suo capo luogo, nel sollevare pesi (Nult ne ha raccolto nel 1922 65 casi), del deltoide e del grande pettorale nell'arrampicarsi, del coraco-brachiale e del capo breve del bicipite nelle lavandaie, nell'atto di storcere i panni (Weber), dello sterno-cleido mastoideo (torcicollo traumatico), nel nuotare e nel voltare bruscamente il capo, ecc.

Fu constatato che i muscoli più soggetti a lacerarsi sono quelli a fibre lunghe e tendini corti; nei muscoli a tendini lunghi avviene di preferenza la lacerazione intermuscolo-tendinosa, ciò che fa sì che i muscoli flessori si rompano per lo più a livello del ventre carnoso e gli estensori a livello dei tendini.

Fra i muscoli lunghi con tendini corti si lacerano con maggior frequenza quelli della massa lombare. Secondo una statistica resa nota dal Ciampolini su 1041 casi di lacerazioni muscolari in 807 la lesione interessava i muscoli del dorso e dei lati del torace, in 19 i retti addominali, in 89 i muscoli dell'arto superiore, in 26 quelli dell'arto inferiore.

Nella lacerazione dei muscoli lombari lo sforzo viene per lo più compiuto nell'atto di sollevare corpi molto pesanti a tronco curvo, nell'atto di raddrizzare il corpo dopo aver caricato sulle spalle un pesante fardello, nei movimenti di estensione e rotazione del corpo fatti nel vangare la terra, ecc.

Lo sforzo è causa della lacerazione muscolare a mezzo della contrazione violenta che viene a prodursi nei muscoli che sono chiamati a compierlo. La constatazione, però, della scarsa frequenza di lacerazioni nelle contrazioni tetaniche e nelle crisi convulsive eclampsiche ed epilettiche, nelle quali i muscoli sono oltremodo contratti, ha fatto pensare a molti autori che una contrazione muscolare rapida ed energica non sia da sola sufficiente a produrle; si sono studiate. pertanto, non solo le cause che con essa concorrono, ma anche le modalità con cui la contrazione stessa deve compiersi perchè una lacerazione si effettui.

Uno dei fattori invocati è la contusione muscolare coincidente con la contrazione; dell'intervento di questo elemento, però, nelle lacerazioni da sforzo è superfluo parlare.

Secondo Nélaton la lacerazione è dovuta a contrazioni muscolari riflesse, involontarie ed incoscienti, che si producono nei soggetti in cui, in seguito alla sorpresa e allo spavento causati dall'accidente che provoca lo sforzo improvviso, sono inibiti i centri nervosi che regolano la contrazione utile per lo sforzo ed il lavoro che il muscolo deve compiere. Secondo Sédillot e Leibold può avvenire che per effetto di questa inibizione i fasci muscolari non entrino in azione in modo simultaneo, ma successivamente; ne avverrebbe che essendo le fibre contratte troppo deboli per sopportare lo sforzo voluto, esse si rompono di mano in mano che entrano in azione.

Secondo Gubler ogni sforzo si produce per azione combinata di muscoli sinergici. Quando accidentalmente uno solo di essi entri in azione sarà insuf-

ficiente a compiere il lavoro richiesto, e si romperà. La mancanza di allenamento, a parere di Ombrédanne, favorirebbe l'incoordinazione dei movimenti e quindi l'impiego parziale di alcuni muscoli.

Charvot e Couillard oltre a queste cause fanno intervenire, come fattore determinante la lacerazione, l'inversione dei poli di inserzione funzionale dei muscoli, in modo che il polo normalmente fisso diventi mobile e viceversa. Il fatto si verificherebbe, ad esempio, quando il grande pettorale motore del braccio sul torace fisso, diventi elevatore del torace sul braccio fisso nell'arrampicarsi.

Bichat e Delpech hanno avanzato l'ipotesi che la rottura durante la contrazione energica avviene quando un movimento cominciato è bruscamente arrestato dalla improvvisa contrazione degli antagonisti.

Biondi ha posto in evidenza un altro meccanismo patogenetico al quale già avevano accennato Gussembauer, Riedinger, Thiem: quando un muscolo si contrae per compiere uno sforzo eguale ad uno, ed incontra nella forza da vincere una resistenza maggiore, si lacera facilmente se non si rilascia immediatamente. Il fatto succede quando lo sforzo non è preordinato in modo adeguato al lavoro che si esige (erroneo apprezzamento, ad esempio, del peso di un corpo da sollevare).

Concorre con la contrazione, a determinare la lacerazione, lo stiramento eccessivo d'un muscolo (Le Dentu, Lyot); in alcuni casi, anzi, la prima sarebbe insignificante, e tutta la responsabilità della lesione ricadrebbe sull'altra. È il caso di un individuo che scivoli, nello scendere da una scala, e per evitare la caduta contragga il retto anteriore della coscia, il quale sia a sua volta disteso eccessivamente dal peso del corpo che tende a cadere all'indietro, specie se trasporti un carico.

A me pare che non si possa invocare un unico meccanismo patogenetico: tutte le condizioni che rendono anormale la contrazione o ne aggravino gli effetti nei muscoli, possono facilitare la rottura dei fasci. Nel caso dei muscoli lombari io ritengo che il più delle volte alla contrazione si unisce una soverchia distensione dei muscoli; essi si contraggono per raddrizzare il tronco inclinato in avanti nel trasportare un oggetto pesante; a sua volta il peso, se è molto grave, incurvando eccessivamente il tronco ne distende la massa muscolare; la contrazione sarà più violenta quando il soggetto sotto il peso di un grosso carico minacci di cadere, e tenda violentemente a raddrizzarsi o ad arrovesciare il corpo all'indietro.

I muscoli che più facilmente si lacerano negli sforzi eseguiti dal tronco sono quelli della regione lombare, perchè il segmento vertebrale lombare poggiando sulla piattaforma sacrale agisce da vero e proprio perno mobile intorno al quale si svolge la massima parte delle inflessioni rachidiane inferiori.

Le lacerazioni da sforzo dei muscoli lombari interessano soltanto un piccolo numero di fasci; mancando perciò il sintomo più importante dell'interruzione muscolare, la constatazione con la palpazione e l'ispezione dei capi recisi, sono difficili a diagnosticare con mezzi diretti. Non si hanno che sintomi subiettivi ed indiretti, non solo facilmente simulabili, ma comuni ad altre forme lombalgiche.

I sintomi precisi sono: dolore improvviso sorto subito dopo uno sforzo istantaneo e straordinario estrinsecatosi con un movimento violento di estensione, di flessione e di lateralità della colonna vertebrale, acuto, tale da far rimanere il soggetto immobile per qualche minuto nella posizione in cui si trovava quando apparve, e da impedire la continuazione del lavoro. Questo dolore perdura senza interruzione per alcuni giorni, dileguandosi di mano in mano che i monconi si cicatrizzano; può essere spontaneo, ma si esacerba con la pressione e con i movimenti del corpo; è unilaterale, circoscritto in un punto ben delimitabile della massa muscolare lombare, e sempre fisso. Qualche volta il soggetto dice di aver percepito uno « scrocchio » nell'atto in cui ha eseguito lo sforzo. Qualche volta, ma molto di rado, appare tardivamente un'ecchimosi profonda. Non esiste febbre, non alterazioni nello stato di salute generale. Di solito non esiste iperalgesia ed iperestesia cutanea; il dolore è profondo, in corrispondenza della massa muscolare; la cute perciò si può sollevare in pliche senza che il dolore aumenti. Si ha contrazione di difesa delle masse muscolari interessate che, insieme con il dolore, impedisce i movimenti del tronco nel senso antero-posteriore; i movimenti di flessione laterale però possono compiersi perchè nel fare quest'atto il soggetto riduce il movimento sollevando l'arto del lato opposto. Non esiste una vera immobilità della colonna vertebrale come si può constatare mettendo la mano a piatto sotto il rachide quando il soggetto esegue qualche movimento sia pur limitato.

A causa di questa impotenza funzionale muscolare il soggetto assume atteggiamenti che dimostrano la sua preoccupazione di non contrarre i muscoli dolenti. È curvo, sia nella marcia che in posizione eretta e seduto; se deve raccattare qualche oggetto da terra flette gli arti inferiori non il tronco; nel sollevarsi poi da una sedia o nel raddrizzarsi dopo la flessione degli arti, cerca un sostegno per le mani sul quale fare leva, e se non lo trova appoggia prima le mani sulle ginocchia, poi sulle coscie, come arrampicandosi su di esse. Nel cambiare posizione di decubito compie penosamente ogni atto che lo obbliga a muovere la colonna vertebrale; nel rizzarsi in piedi dalla posizione supina compie con le mani gli stessi movimenti che abbiamo visto fare per sollevarsi dalla sedia. Tutti questi atteggiamenti però, dipendenti dalla necessità di tenere immobilizzato il segmento lombare del rachide, non sono caratteristici delle lacerazioni muscolari; essi si riscontrano non solo nelle altre lesioni traumatiche della colonna, ma in tutte le altre malattie della regione interessanti muscoli, nervi, legamenti e scheletro. Vedremo in appresso quali siano i sintomi che servono a differenziare le diverse forme.

Dopo qualche giorno di riposo, in media da 6 ad 8, la sindrome si attenua e si ha la guarigione senza conseguenze; possono però intervenire complicazioni di natura psicogena che prolungano il decorso e sono difficili a debellare (istero-traumatismo lombare). Nei casi in cui la sindrome permanga a lungo, e sia accertato che non si tratti di simulazione e di isterismo, occorre pensare all'esistenza di lesioni più gravi come la frattura delle apofisi vertebrali o altre malattie del rachide.

Distorsioni vertebrali. — Uno sforzo violento può produrre lo spostamento eccessivo di una vertebra lombare su quella sottostante, non tale da causare lussazione ma soltanto un allontanamento delle superfici articolari con lacerazione più o meno ampia della capsula, complicata talora da frattura da strappo delle apofisi vertebrali. Si ha allora la distorsione vertebrale.

Di solito lo spostamento della vertebra avviene posteriormente ed è dovuto ad un movimento di estensione eccessiva della colonna vertebrale; molto più raramente si ha spostamento anteriore per eccessiva flessione, perchè è più facile in questi casi la lussazione. Se al movimento di estensione si unisce uno di torsione, l'articolazione maggiormente colpita è quella del lato ove si è volto il corpo; se il movimento di torsione si unì, invece, a quello di flessione la lesione maggiore si trova nell'articolazione del lato opposto a quello verso cui il corpo si è volto.

Perchè si verifichi una distorsione è necessario un ampio spostamento della vertebra che per ragioni anatomiche non può effettuarsi facilmente che nelle regioni più mobili del rachide: in ordine decrescente, regione cervicale, lombare, dorsale.

I sintomi della distorsione sono: dolore locale in corrispondenza della vertebra spostata che si accentua ad ogni movimento attivo e passivo e alla pressione diretta o trasmessa esercitata sulle apofisi spinose della vertebra spostata e delle contigue. Il dolore compare anche in questo caso acutamente ed improvvisamente subito dopo lo sforzo e induce alla sospensione del lavoro. Manca ogni deformazione locale del rachide; la lesione ha sede ove il dolore è massimo. Quantunque il paziente eviti angosciosamente ogni movimento della colonna vertebrale interessata tuttavia si può constatare che non esiste anchilosi: i muscoli sono contratti per azione riflessa. Abbiamo quindi gli stessi atteggiamenti constatabili negli individui affetti da lacerazione muscolare lombare.

La diagnosi differenziale fra le due malattie traumatiche si farà tenendo specialmente conto del punto di massimo dolore che non è in corrispondenza della massa muscolare, ma del rachide: ciò si potrà rilevare con la percussione vertebrale; il dolore, pur essendo sempre fisso, non è circoscritto in un solo punto ma si diffonde a più vertebre.

Secondo Matignon i sintomi che differenziano le distorsioni vertebrali dalle lacerazioni muscolari sarebbero i seguenti: il soggetto può, quando sia affetto dalla prima lesione, essendo seduto o in piedi, flettere il tronco in avanti e lateralmente, ma se flette energicamente la testa risente dolore in un punto della colonna lombare, a destra o a sinistra dell'apofisi spinosa; premendo poi su questo punto il dolore aumenta di poco perchè i muscoli proteggono i legamenti contro la compressione.

Quando insieme con la distorsione si abbia frattura da strappo dell'apofisi spinosa o di quelle trasverse, i fenomeni dolorosi sono più imponenti e si possono constatare ecchimosi. È facile anche avvertire crepitìo quando si tratti di frattura dell'apofisi spinosa, facilmente palpabile.

Altre malattie del rachide possono presentare la sindrome propria della distorsione vertebrale; un esame accurato, però, farà rilevare, come vedremo,

l'esistenza di altri sintomi; l'esame radiografico, da non omettersi mai nei casi dubbi, ci fornirà elementi di indubbio valore per la diagnosi differenziale.

Fratture delle apofisi articolari vertebrali. — Uno sforzo violento, imponendo agli elementi articolari un aumento dello sforzo cui essi sono normalmente sottoposti, può superare i limiti della loro resistenza, e fratturarli. Fratture simili furono descritte da Gostynski e recentemente da Lupo.

Si tratta di piccole lesioni traumatiche non rilevabili clinicamente perchè non producono deformazioni visibili e palpabili. Esse si producono più facilmente a carico della V lombare che è la vertebra maggiormente sottoposta all'azione dello sforzo; possono anche interessare le apofisi articolari del sacro secondo constatò Ludloff in 6 infortuni, in seguito ad iperflessione o iperestensione del tronco, con spostamento minimo anteriore della V lombare.

Queste fratture si rivelano con la solita sindrome dolorosa locale che compare subito dopo lo sforzo, dovuta, oltre che alla frattura ossea per se stessa, a irritazione delle radici spinali attraversanti i fori di coniugazione delle vertebre interessate. Avremo quindi i sintomi propri delle radicoliti, con localizzazione del dolore e degli altri disturbi di sensibilità (si tratta in genere delle radici posteriori) variabile a seconda della radice interessata. Il più delle volte avvenendo, come dissi, la frattura delle apofisi articolari della V lombare, la radice interessata è quella che va a costituire in massima parte il tronco dello sciatico, e perciò i sintomi saranno quelli di una sciatico-radicolite. Ma delle sindromi radicolari avremo agio di parlare in seguito.

Quando l'origine radicolare della sindrome dolorosa sia constatata, non possiamo accertare che questa è dovuta a lesione traumatica apofisaria che mediante l'esame radiografico. Le radicoliti, infatti, possono essere causate da vari altri fattori morbosi, intrarachidei ed extrarachidei. In molti casi il radiogramma ci permetterà di rilevare la frattura delle apofisi articolari, in altri ciò non sarà possibile potendo sorgere confusione con le lesioni artritiche vertebrali; si ricercherà, in ogni modo, sempre accuratamente la forma degli elementi articolari, specie di quelli sacro-lombari, tenendo presente il loro aspetto normale.

Di altre lesioni traumatiche della colonna vertebrale come la lussazione, la spondilite traumatica, le fratture dei corpi vertebrali, è fuor di luogo parlare perchè è da escludersi in modo assoluto che uno sforzo possa mai produrle.

Distrazione sacro-iliaca. — In seguito a sforzo violento si può produrre, invece che una distorsione lombare o lombo-sacrale, una distrazione delle articolazioni sacro-iliache dovuta a stiramento o rottura dei legamenti: in qualche caso si ha sublussazione.

Il paziente sente come spezzarsi improvvisamente la schiena, avverte un dolore acuto nella regione lombare inferiore, che si esacerba con i movimenti che implichino spostamenti della articolazione colpita, ed unilaterale; esso è più forte nella notte, nella posizione supina; si allevia cambiando la posizione dorsale in quella laterale. Esiste limitazione, non impossibilità di flettere il tronco in avanti, indietro e lateralmente; nei casi molto gravi è impossibile la stazione eretta perchè il corpo tende ad incurvarsi in avanti, o dal lato opposto

a quello ove esiste la lesione. Nella posizione a sedere o col corpo incurvato, il dolore o scompare o diminuisce. Sedendo, inoltre, il soggetto tende a poggiare sul lato sano, evitando ogni pressione su quello malato. Non è dolorosa la pressione sulle radici nervose e sulle vertebre.

Fin qui non abbiamo che un quadro sintomatologico di poco dissimile da quello di tutte le lombalgie.

Non mancano però sintomi, rilevabili con adatte manovre, che ci permettono differenziare le distrazioni sacro-iliache dalle altre forme traumatiche fin qui esaminate, e dalle sindromi lombalgiche dovute ad altre cause comuni.

Si può, infatti, sempre constatare una mobilità anormale dell'articolazione sacro-iliaca che non esiste negli altri casi e che si può obiettivamente rilevare con le seguenti manovre: 1) quando, stando il paziente in piedi, si fa alzare prima un ginocchio poi l'altro, e l'osservatore poggia una mano sul pube l'altra sul sacro; 2) quando il paziente iperestende simultaneamente le coscie in modo da muovere le ossa iliache sul sacro; 3) mettendo il pollice sul sacro e le altre dita sulla cresta iliaca e facendo sollevare al paziente seduto prima una gamba poi l'altra; 4) mettendo il soggetto sdraiato e invitandolo a sollevare prima un arto e poi l'altro mentre l'osservatore pone le mani a piatto sul sacro.

Nell'artrite sacro-iliaca, quella fra tutte le malattie che può più facilmente confondersi con la distrazione, manca qualsiasi sintomo di mobilità anormale articolare, e non si avrà che la sindrome dolorosa accompagnata da impotenza funzionale.

Valutazione dello sforzo nelle lombalgie attribuite ad infortunio. — Da quanto ho finora esposto circa la natura e la patogenesi di queste lesioni traumatiche si può trarre facilmente la deduzione che lo sforzo, per poterle produrre, non può avere i caratteri di un atto normale e consuetudinario del lavoro disimpegnato. Per vincere, infatti, la resistenza e l'elasticità dei fasci muscolari, dei legamenti articolari, del tessuto osseo, occorre una forza considerevole ed energica che faccia contrarre e distendere in modo straordinario i muscoli, che produca spostamenti violenti delle vertebre, che distenda in modo del tutto eccezionale i legamenti articolari.

Occorre per ottenere questi effetti, è evidente, uno sforzo improvviso e straordinario, che varchi almeno il limite della media razionale degli sforzi ordinariamente compiuti.

A prescindere dalla diagnosi etiologica alla quale per ciascuna sindrome lombalgica potrà condurci l'esame clinico e radiografico, non vi ha dubbio che si può senz'altro escludere che ci troviamo di fronte ad una lesione traumatica quando il dolore lombare è sentito nell'atto di sollevare un piccolo peso o di rimuovere una piccola resistenza, specie quando nel compiere questi atti le condizioni statiche del corpo non abbiano subìto mutamenti notevoli e subitanei, come, ad esempio, lo scivolamento del piede o della leva seguiti da una contrazione improvvisa, in contrasto col precedente atteggiamento del corpo, eseguita dal lavoratore per rimettersi in equilibrio.

Si possono anche concepire effetti violenti di uno sforzo quando vi sia evidente sproporzione fra la forza di cui un individuo può normalmente disporre, e la resistenza vinta, specialmente quando l'intensità della resistenza stessa non sia stata ben valutata o aumenti improvvisamente, e manchi perciò nel soggetto la predisposizione cerebrale a controbilanciarla.

In ogni caso si deve esigere che nell'estrinsecazione dello sforzo abbia avuto parte predominante il gruppo muscolare o il segmento rachidiano nel quale la dolorabilità si manifesta; per stabilire ciò è necessario analizzare gli atti e i movimenti compiuti, gli atteggiamenti presi dal corpo, e le modalità con cui la resistenza fu vinta.

È d'uopo, però, tener presente, a proposito delle lacerazioni muscolari, che alcune cause possono concorrere a rendere gli effetti dello sforzo più gravi del consueto: la fatica muscolare, il freddo, la mancanza di allenamento, fatti tutti che rendono i movimenti muscolari meno rapidi, coordinati ed esatti, essendo meno rapida e regolare la propagazione dell'onda di eccitamento.

Gli sforzi più o meno consuetudinari, non avendo in sè la capacità patogenetica di produrre le lesioni traumatiche che ho passato in rassegna, quando danno luogo alla comparsa di sindromi dolorose lombari, non fanno che rivelare o momentaneamente esacerbare stati morbosi preesistenti facilitandone la manifestazione dei sintomi.

II. — Lombalgie e rachialgie di origine non traumatica.

Lombaggine reumatica. — È un'infiammazione reumatica dei muscoli lombari (*courbature* dei francesi) frequente nei lavoratori che si espongono a corpo sudato alle correnti d'aria fredda o che esercitano le loro mansioni in ambienti umidi. È la forma che più di sovente viene denunziata come infortunio ed è scambiata con una lesione traumatica muscolare. Essa, infatti, si manifesta di solito con dolore vivo durante il lavoro, e specialmente nell'eseguire qualche movimento un po' più brusco del consueto; sovente il dolore comparso in queste condizioni è la prima manifestazione grave della malattia.

Fuoriesce dal còmpito che mi sono proposto nella presente trattazione discutere in quali casi un raffreddamento improvviso ed anormale del corpo possa costituire infortunio sul lavoro. A me preme ora stabilire che la lombaggine reumatica non è una malattia dovuta a sforzo, ma da uno sforzo solamente rivelata, ed i sintomi che servono a differenziarla dalla lesione traumatica con la quale presenta maggiore affinità: la lacerazione muscolare.

Le nostre cognizioni di fisiopatologia muscolare ci consentono di spiegare perchè un reumatismo muscolare si manifesti specialmente durante i movimenti e gli sforzi corporei.

Nei muscoli esistono speciali elementi nervosi (filuzzi sensitivi) i quali hanno l'uffizio di portare ai centri nervosi le sensazioni relative allo stato di contrazione dei muscoli (senso muscolare). Questi filuzzi nervosi, penetrati nel muscolo insieme con i nervi motori, giunti nel suo spessore si dividono in rami sempre più piccoli, e si risolvono in filamenti sottili costituiti da una sola fibra a mielina. Queste, alla loro volta, abbandonano lungo il loro decorso

numerose collaterali, si liberano ben presto della guaina mielinica, poi di quella di Schwann, riducendosi allo stato di fibre cilindrassili; queste, infine, dividendosi in un numero considerevole di fibrille terminali si addossano ai sepimenti connettivi del perimisio interno, in vicinanza delle fibre muscolari ma all'esterno del miolemma (Sachs). Le estremità nervose sensitive così costituite sono eccitate dalla compressione che esercitano su di esse le fibre muscolari, tutte le volte che queste passano dallo stato di riposo allo stato di contrazione, da un diametro, cioè, minore ad uno maggiore. Avviene che quando in un muscolo si sviluppi un processo infiammatorio di origine reumatica, il quale, secondo Gowers, interessa specialmente il tessuto connettivo interfibrillare (perimisio interno) si rende più intimo il contatto fra fibre muscolari e elementi nervosi sensitivi. Per conseguenza, in questi casi, ad ogni contrazione del muscolo, la quale normalmente è avvertita con la sensazione che chiamasi senso muscolare, si esercita sugli elementi nervosi uno stimolo molto più forte del consueto che si traduce in sensazioni più o meno acutamente dolorose; il dolore tanto più è vivo, quanto maggiore è la contrazione del muscolo, e più grave e diffuso lo stato infiammatorio del connettivo interfibrillare.

Come in tutte le forme reumatiche così in quelle lombalgiche il freddo aggrava l'infiammazione, donde la facilità con cui combinandosi i due elementi, freddo e contrazione muscolare, si ha una sensazione acuta dolorosa, scambiata con una lacerazione, subito dopo uno sforzo.

Come differenziare le due forme? In tutti e due i casi si ha dolore vivo nella massa muscolare che si esacerba con i movimenti, accompagnato da tutta quella serie di sintomi che nell'atteggiamento e nell'eseguire i movimenti del corpo sono caratteristici di chi sia costretto ad evitare la contrazione del muscolo dolente, ed a mantenere immobile la regione lombare.

Nelle lombaggini reumatiche, però, se è vero che il dolore si manifesta acutamente in un dato momento, non è men vero che la malattia non può essere decorsa fino allora senza dare alcun sintomo di sè: pesantezza nella regione lombare, senso di fastidio nei movimenti del tronco, difficoltà di mantenere a lungo la contrazione dei muscoli; l'infiammazione reumatica infatti non si sviluppa improvvisamente, come una lacerazione; essa preesisteva allo stato più o meno latente alla causa che ne ha determinato l'esacerbazione.

Nella lacerazione muscolare, invece, il dolore compare in pieno benessere, improvvisamente, anche se l'ambiente non è nè freddo, nè umido, e il soggetto affaticato.

Poichè però difficilmente potremo desumere dall'anamnesi i sintomi prodromici del reumatismo, occorre ricorrere a sintomi obiettivi od obiettivabili per giungere a una diagnosi differenziale.

Nelle lombaggini reumatiche il dolore è molte volte bilaterale per diffusione del processo infiammatorio da ambo i lati, mentre questo fatto più che raro è eccezionalissimo a constatarsi nelle lacerazioni; in queste ultime il dolore è costantemente fisso in un determinato punto, quello in cui è avvenuta la rottura dei fasci muscolari, nel reumatismo, invece, varia di sede e di lato da un giorno all'altro, si diffonde da un punto all'altro della massa musco-

lare, può, nei giorni successivi, attenuarsi nel punto in cui era massimo al momento della sua prima apparizione, e divenire più acuto altrove.

Nelle lombaggini reumatiche l'impossibilità di continuare il lavoro, dopo la comparsa del dolore acuto, non è assoluta, mentre, come ho già detto, nelle lacerazioni si ha l'immobilizzazione del soggetto per qualche minuto nella posizione in cui si trovava quando la lesione si produsse.

Secondo Oppenheim nelle forme reumatiche la cute è iperestesica; esiste esagerazione dell'eccitabilità muscolare e tendenza alle contrazioni fibrillari; questi sintomi non si constatano nelle lacerazioni.

Un dato obiettivo di sicura importanza e di facile e rapida constatazione io non ho mai omesso di ricercare nei lombalgici; in oltre la metà dei casi che si presentano all'osservazione del medico esso è da solo sufficiente per formulare la diagnosi di reumatismo: alludo alla ricerca termometrica. Un piccolo rialzo febbrile, o nel giorno del presunto infortunio, o nei seguenti, troncherà ogni perplessità circa la natura della sindrome. L'influenza favorevole, poi, della cura salicilica confermerà la diagnosi: *naturam morborum monstrant curationes.*

Le lombaggini reumatiche si differenzieranno dalle altre lesioni da sforzo più sopra esaminate, oltre che per i rialzi febbrili, per la sede del dolore; esso è localizzato nella massa muscolare a 2-3 cm. dalla linea delle apofisi spinose, e non interessa nè la colonna vertebrale, nè l'articolazione sacro-iliaca, nè le radici dei nervi, constatazione che faremo ricorrendo ai soliti mezzi semeiotici. I muscoli sono contratti, ma non esiste vera immobilità del segmento scheletrico lombare.

Nella lombaggine reumatica, come in tutte le altre lombalgìe e lombartrìe di origine non traumatica (e lo dico una volta per tutte) per la diagnosi differenziatrice dalle forme traumatiche è necessario analizzare il presunto elemento patogenetico: lo sforzo. Mentre, come abbiamo detto, questo deve essere dinamicamente straordinario per produrre lesioni traumatiche muscolari, articolari e scheletriche, è sufficiente che sia di lieve o di media intensità per agire come rivelatore di sindromi dovute a stati morbosi preesistenti.

Il lombalgico da reumatismo muscolare è soggetto a frequenti recidive del suo male: individui, quindi, che denunziano con frequenza lesioni da sforzo sono molto sospetti: in certe stagioni si può dire che esistano vere epidemie di questi presunti infortuni negli operai che lavorano all'aperto. Si tratta in genere di soggetti, come si suol dire, a diatesi neuro-artritica; in questi organismi, a parere di molti autori, esisterebbe un equilibrio permanentemente instabile fra tossine ed antitossine; il freddo faciliterebbe il ricorrere in essi delle forme reumatiche perchè, diminuendo il potere di escrezione tossica della cute per l'azione vaso-costrittrice da esso esercitata, distruggerebbe quell'equilibrio.

Oltre che da reumatismo muscolare le sindromi lombalgiche reumatiche possono essere causate da infiammazioni croniche interessanti la capsula articolare delle vertebre, e più spesso le inserzioni tendinee ed aponeurotiche dei muscoli. Il processo morboso può essere riacutizzato da una soverchia disten-

sione di tutti questi elementi. Oltre alla diffusione del dolore ad un segmento della regione lombare, ed alla sua comparsa nè improvvisa nè assoluta dopo lo sforzo, si possono constatare proliferazioni infiammatorie del tessuto connettivo accompagnate o no da essudazione. Le proliferazioni di solito sono circoscritte ed hanno le dimensioni di un pisello o di un pallino da caccia, ma possono anche raggiungere il volume di una mandorla o di una noce; spesso sono circolari, appiattite, e formano come delle catene nelle gittate connettivali dei muscoli e delle aponeurosi profonde e superficiali; quando sono superficiali increspano la pelle sovrastante; diventano più dolenti e più grosse con la pressione e con lo stiramento. Questi noduli non si riscontrano solo nella regione lombare ma anche in altre parti del corpo, specie negli arti, essendo indice d'un processo morboso generale; le regioni più frequentemente colpite sono l'aponeurosi lombare, la fascia lata, le espansioni tendinee dei muscoli della coscia, delle sure, dei piedi. Recentemente io ebbi ad osservare un caso di lombalgia attribuita a sforzo in cui la sindrome locale era dovuta ad artrite anchilosante fra la III e IV lombare, constatata radiograficamente. Nel soggetto esistevano noduli fibrosi nel margine del tendine di Achille e nella regione plantare del piede, a carico dell'aponeurosi, constatati il giorno dopo il presunto infortunio; nella gamba che presentava i noduli connettivali si osservava anche un'intensa mioclonia; retrazioni iniziali furono anche constatate a carico delle aponeurosi palmari.

Delle spondiliti reumatiche parlerò in appresso, a proposito delle lombalgie di origine vertebrale.

Nevralgie lombari. — Durante il lavoro, sia a causa del raffreddamento, che in seguito a movimenti del corpo, possono rivelarsi dolori lombalgici nella regione lombare, erroneamente attribuiti a sforzo. Secondo Zollinger la maggior parte delle lombaggini denunziate come infortunio sarebbero costituite da nevralgie. Queste nevralgie interessano i piccoli nervi lombari che si distribuiscono ai fianchi, alle natiche, alla regione inferiore dell'addome (nervi ileo-ipogastrico, ileo-lombare, genito-crurale). La sindrome è quella comune a tutte le lombalgie: dolore in prossimità delle vertebre lombari, al di sopra della cresta iliaca, il quale aumenta durante la deambulazione e nei movimenti di eccessiva distensione del tronco. Un esame accurato, però, dimostrerà che questi dolori non sono circoscritti alla regione lombare, ma si diffondono lungo il decorso dei nervi e perciò si irradiano verso la natica, l'inguine, la regione genitale, la parte inferiore dell'addome. In genere si ha localizzazione del dolore in alcune speciali sedi: nel punto medio della cresta iliaca, sotto la spina iliaca antero-superiore, in vicinanza dell'ombellico.

Nevralgie lombari possono essere anche date dalle branche posteriori (addomino-pelviche) dei nervi spinali che si distribuiscono ai muscoli dei lombi e delle docce sacrali, e alla pelle delle stesse regioni.

Radicoliti lombari e lombo-ischialgiche idiopatiche. — Molte volte le sindromi nevralgiche lombari sono dovute a radicolalgie o radicoliti dei nervi spinali che fuorescono nella regione lombare e sacrale.

Ogni malattia infettiva può, specialmente nel periodo di convalescenza, dar luogo a queste nevriti (malattie esantematiche, tifo, meningite cerebro-spinale); altre volte la causa è riposta in autointossicazioni come il diabete e la gotta, o in intossicazioni esogene: alcoolismo, saturnismo, tabagismo, arsenicismo, ossido di carbonio. Le cause perfrigeranti, i traumi contusivi, possono farle sviluppare.

Può avvenire che la sindrome si riveli improvvisamente durante il lavoro per esacerbazione delle condizioni morbose che ne costituiscono la causa vera, dovuta o al raffreddamento del corpo sudato, o alla fatica, o a movimenti del corpo.

I dolori compaiono nella regione lombare, sono di solito unilaterali, si aggravano con i movimenti e, secondo Dejerine, specialmente con l'azione del tossire, dello starnutare, del soffiarsi il naso. Nella stessa zona in cui il paziente avverte i dolori spontanei esiste anche iperetesia cutanea.

Ad un esame accurato si rileverà che i dolori non sono nè a carico delle vertebre, nè a carico dei muscoli; essi sono localizzati in corrispondenza delle radici nervose, all'uscita dai forami di coniugazione, e che i disturbi della sensibilità obiettiva e subiettiva sono distribuiti a topografia radicolare; per lo più la radice interessata è una sola, e di essa solo i rami sensitivi. Ricorderò che la 1ª radice lombare si distribuisce al torace e all'addome, dal 2° spazio intercostale alla piega dell'inguine; che la 2ª, 3ª, 4ª, 5ª lombare portano la sensibilità alla faccia anteriore interna ed esterna delle coscie e delle gambe e al dorso del piede; che le prime due sacrali si distribuiscono alla faccia posteriore della gamba e della coscia, e alla pianta del piede; le ultime tre al perineo, all'ano, ai genitali, e in una piccola zona della superficie interna superiore delle coscie ad essi adiacenti.

Quando oltre alle radici sensitive sono interessate anche quelle motorie (anteriori) si hanno disturbi trofici dei muscoli secondo la distribuzione propria delle radici interessate. Ricorderò, anche a loro riguardo, che le prime tre lombari innervano i muscoli della regione lombo-iliaca, quelli della regione antero-esterna della coscia, meno il tensore della fascia lata, i 3 adduttori della coscia, il retto interno ed il pettineo; la IV lombare il quadricipite crurale e gli adduttori e, col ramo che fornisce al plesso sacrale, il tensore della fascia lata, il tibiale anteriore, il piccolo e medio gluteo, i flessori del ginocchio (i quali ricevono anche fibre dalla V lombare); la V lombare in collaborazione con la 1ª e 2ª sacrale innerva tutti gli altri muscoli della gamba e del piede e del grande gluteo; le ultime tre radici sacrali si distribuiscono ai muscoli del perineo, dei genitali, dell'uretra e dell'ano.

Una localizzazione frequente delle radicoliti che possono essere interpretate come lombalgìe, si ha nel territorio delle radici del plesso sacrale dalle quali ha origine il tronco dello sciatico; qualche volta anzi la nevralgia lombare non è che il primo sintomo della sciatica (1). Come è noto, il nervo sciatico

(1) Secondo recenti ricerche di BANCHIERI (vedi n. 5 di questo giornale) su 220 ischialgici da lui esaminati in 154 esistevano sintomi obiettivi a carico della regione lombo-sacrale, con maggior frequenza di quello di Kernig.

ha origine dalla fusione nel plesso sacrale della V radice lombare, rinforzata da un ramo anastomotico inviatole dalla IV, e dalla radice della I, II e, secondo alcuni, di parte della III sacrale.

Secondo Sicard la maggior parte delle ischialgie dette reumatiche avrebbero origine nel punto in cui i tronchi radicolari attraversano il foro di coniugazione (il 25° per la radice più cospicua che costituisce lo sciatico, la V lombare). Queste ischio-radicoliti sono da lui chiamate funiculiti per distinguerle da quelle in cui la nevrite ha sede nella porzione intrameningea delle radici, a monte, cioè, del foro di coniugazione, quando ancora i rami sensitivi sono disgiunti da quelli motori.

Poichè, come affermano Dejerine e molti altri autori, le sciatiche di origine radicolare sono molto più frequenti delle sciatiche vere o tronculari, si spiega la facilità con cui la sindrome radicolare-ischiatica si osserva, e la frequenza con cui essa è scambiata con le comuni lombalgìe.

Quantunque le ricerche più recenti abbiano ormai dimostrato che le sindromi dolorose lombo-ischiatiche nel 90 per cento dei casi sono dovute a cause di origine scheletrica, e che perciò il numero delle ischialgie dette essenziali tende sempre a ridursi, tuttavia, riservandomi di passare più avanti in rassegna le principali fra quelle cause, accennerò ora ai caratteri propri della sindrome ed ai sintomi che permettono di differenziarla dalle altre lombalgìe dovute a cause traumatiche con le quali possono nell'infortunistica essere confuse.

Trattandosi di dolori radicolari, avremo la sindrome che più sopra abbiamo tracciato, limitata, come è naturale, al territorio della V lombare, con localizzazione più saliente del dolore in corrispondenza del 25° forame di coniugazione; secondo Gara, anzi, esso compare quando mancano ancora gli altri sintomi, e si può rilevare alla pressione sia della V che della IV lombare. Raramente, però, il dolore è circoscritto a questo punto, perchè come in tutte le radicoliti, si diffonde in tutto il territorio sensitivo dipendente dalle radici interessate. Si ha, come in tutte le lombalgìe, contrazione muscolare ed impotenza funzionale del segmento lombare, senza anchilosi e rigidità della colonna.

Esiste il sintomo di Kernig che inceppa la mobilità passiva anteriore del tronco.

Come differenziare queste dalle altre sintomi lombalgiche dovute a causa traumatica?

Il sintomo di Lasègue è sempre costante, ma può essere positivo anche nelle lacerazioni muscolari, causa la distensione che, eseguendo questa manovra, subiscono le masse dei muscoli. I sintomi di Valleix mancano sia nelle une chè nelle altre.

Oltre alla distribuzione radicolare dei disturbi sensitivi hanno importanza gli atteggiamenti che assume il paziente, i quali, tendendo ad evitare tutte le cause che possono produrre uno stiramento delle radici, hanno caratteri diversi da quelli che assume il lombalgico vero.

Nella deambulazione i lombo-ischialgici evitano di poggiare il corpo sul lato malato e mantengono o la coscia flessa con la gamba estesa, o la gamba estesa con la coscia flessa. Nel sedersi gli ischialgici non mantengono la posi-

zione curva come gli altri ma poggiano sull'orlo della sedia e inclinano la schiena all'indietro. In decubito dorsale mantengono l'arto del lato affetto in abduzione e flessione, e rotato all'infuori. Dagli autori è dato speciale valore al così detto sintomo di Minor: nell'alzarsi in piedi dalla posizione seduta gli ischialgici fanno sostegno al corpo poggiando fortemente all'indietro l'arto inferiore del lato sano, e compiono con l'altro movimenti oscillatori nel mentre raddrizzano il corpo; nei lombari veri invece, come abbiamo visto, il tronco è sempre mantenuto rigido, mentre lo sforzo per sollevarsi è fatto dalle mani e dalle gambe.

Diagnosticata una radico-ischialgia può sorgere solo il dubbio che essa sia dovuta a lesioni traumatiche delle apofisi articolari della V lombare o del sacro; soltanto l'esame radiografico può derimerlo, esame che non si deve, d'altra parte, mai trascurare perchè serve anche allo scopo di stabilire se, come causa della radicolite, non esistano alterazioni scheletriche non traumatiche.

Quando l'ischialgia è diffusa al nervo, oltre che alle radici, la diagnosi non presenta alcuna difficoltà, e non è possibile alcuna confusione con le lesioni traumatiche dei lombi: i punti dolorosi sono allora molteplici, e si diffondono non solo vicino alla spina iliaca posteriore-superiore, ma anche all'uscita del nervo dal forame ischiatico, sul bordo gluteo, nel cavo popliteo, ecc.

Radicoliti secondarie a malattie delle meningi e del rachide. — La maggioranza delle radicoliti non è dovuta a cause idiopatiche, ma ad alterazioni morbose delle meningi e della colonna vertebrale o ad anomalìe scheletriche del rachide, le quali, stimolando le radici o nel loro decorso intrarachideo o in quello extrarachideo, danno origine a sindromi radicolari.

Malattie delle meningi. — Presentano un gruppo di sintomi dipendenti dalla compressione delle fibre sensitive nel loro decorso intrameningeo, dal loro punto di emergenza apparente dal midollo fino al foro di coniugazione. È noto, secondo le ricerche di Chipault, che il punto di emergenza delle radici del plesso sacrale è topograficamente situato in corrispondenza della 12ª apofisi spinosa dorsale e dello spazio sottospinoso sottostante, mentre i fori di coniugazione sono situati molto al di sotto, in corrispondenza delle vertebre che loro danno il nome.

I sintomi radicolari più frequenti sono quelli di stimolazione; tuttavia quando la compressione è molto forte si possono avere sintomi di paralisi; soltanto i primi, però, interessano nel quadro morboso di cui ci occupiamo. I fenomeni di stimolazione dei rami sensitivi si manifestano con dolore più o meno diffuso del rachide, il quale aumenta con i movimenti e provoca contrattura dolorosa dei muscoli con rigidità della colonna. Si ha iperalgesia della pelle e dei muscoli del territorio corrispondente, accompagnata da parestesie e da dolori nevralgici irradianti; uno dei sintomi più frequenti delle malattie delle radici è l'anestesia dolorosa.

I sintomi di stimolazione delle radici motorie sono molto più rari e consistono in scosse convulsive dei muscoli da loro innervati.

Come causa di queste meningiti è invocata la sifilide (80 per cento dei casi,

secondo Dejerine) e la tubercolosi: alcuni autori ammettono anche un reumatismo meningeo.

Lombartrie e radicoliti di origine scheletrica. — Danno luogo anch'esse a sindromi che possono essere falsamente attribuite a lombalgìe di origine traumatica, quando compaiono durante il lavoro in seguito a qualche brusco movimento del tronco. È necessario perciò che il medico conosca e sappia diagnosticare tutte le malattie ed anomalie della colonna vertebrale che, sviluppando radicoliti, danno origine a sindrome lombalgica.

Le alterazioni vertebrali si riscontrano più frequentemente a carico della V lombare per il fatto che questa vertebra è più di tutte le altre esposta ad ammalarsi: agendo essa da perno mobile sopra il fulcro rigido sacrale, è destinata ad un lavoro maggiore costituito dallo sforzo continuo di reggere il peso della metà superiore del corpo; sul suo perno si compiono tutti i movimenti di inclinazione e rotazione del tronco; tutte le contrazioni dei muscoli lombari vengono ad aggravare il suo cómpito.

La radice nervosa più colpita è perciò la 5ª lombare, la quale uscendo dal 25° foro di coniugazione si trova in stretti rapporti con la porzione più mobile del tratto lombo-sacrale da una parte, e dall'altra col segmento più rigido dello scheletro, la vertebra sacrale. Essa perciò risente facilmente gli effetti che derivano dall'alterazione dei rapporti fra gli elementi ossei.

Da ricerche eseguite recentemente da Lupo nell'Istituto radiologico di Torino su oltre un migliaio di osservazioni, è risultato che le sindromi lomboischialgiche nel 90 per cento dei casi sono dovute a deformità dell'asse vertebrale o a malattie della colonna vertebrale e dei legamenti. Queste alterazioni risulterebbero così distribuite: 35 per cento lombo-artriti croniche; 25 per cento anomalie di differenziazione regionale e specialmente sacralizzazione della V lombare; 12 per cento carie di Pott, 10 per cento processi di ossificazione dei legamenti lombo-sacrali; 1 per cento altre alterazioni lombo-sacrali; solo nel 17 per cento dei casi esistevano alterazioni scheletriche di origine traumatica.

Le lesioni ed anomalie della colonna vertebrale possono comprimere le radici in corrispondenza del loro decorso intrarachideo o, più raramente, nel loro tratto extrarachideo: fra le malattie delle vertebre meritano di essere ricordate la tubercolosi, la sifilide, i neoplasmi, le artro-spondiliti anchilosanti e deformanti; fra le anomalie, come hanno dimostrato Lupo ed altri, la sacralizzazione della V lombare (1).

I sintomi di queste radicoliti sono identici a quelli che abbiamo precedentemente esaminato, essendo identica la causa che le produce: compressione o stiramento. Più facile è la diagnosi etiologica data la possibilità di rintracciare all'esame radiologico la causa che produce la sindrome.

Nelle spondiliti tubercolari i dolori radicolari, sebbene siano indizio di uno

(1) Banchieri nel suo recente studio già citato non condivide pienamente quest'opinione. Su 105 ischialgici sottoposti a radiografia solo in 42 il reperto fu positivo per alterazioni scheletriche. Egli ritiene, inoltre, che il raffronto tra il reperto radiologico lombare e il quadro clinico-semeiologico nelle ischialgie non è sufficiente preso in sè e per sè per discriminare il problema.

stadio già abbastanza avanzato della malattia, costituiscono un sintomo clinicamente precoce, e sono talvolta violenti; essi scompaiono mettendo in riposo la colonna.

Il Pottico, oltre che per la radicolite, può essere causa di confusione, al suo inizio, con le rachialgie traumatiche per i sintomi che presenta a carico della vertebra lesa e per gli atteggiamenti che assume il corpo.

Il processo vertebrale, infatti, dà luogo a dolori localizzati in un punto preciso, in corrispondenza del corpo in cui si inizia il focolaio caseoso; questo dolore è fisso alla pressione profonda e alla percussione, ed aumenta d'intensità nei movimenti, cosicchè il paziente mantiene il rachide rigido. Come succede per tutte le rigidità vere della colonna vertebrale, di origine osteo-articolare, la narcosi non le fa scomparire.

Il dolore e la rigidità vertebrale producono tutti quegli atteggiamenti del corpo, nell'eseguire i movimenti, che abbiamo visto negli individui affetti da lombaggini e da distorsioni o fratture vertebrali.

La diagnosi differenziale, perciò, quando ancora non sono comparsi nè gibbus, nè intasamento, nè appiattimento lombare, segni di rammollimento del corpo, non può farsi che con l'esame radiografico.

La localizzazione rachidea del reumatismo è la più frequente fra le cause che danno luogo a sindromi lombalgiche, si tratti di *lombo-artriti e spondiliti deformanti,* o di *spondiliti croniche anchilosanti.*

I dolori possono essere o locali, a livello del punto del rachide interessato, o irradiarsi a distanza quando esiste compressione delle radici; quasi mai è colpita una vertebra sola, e perciò si ha diffusione del dolore locale.

Negli stadi avanzati si possono avere fenomeni spastici degli arti inferiori dovuti a proliferazione ossea endorachidea. Le cause che producono la compressione delle radici e la consecutiva radicolite sono: lo schiacciamento dei corpi vertebrali, la riduzione del foro di coniugazione secondo l'altezza (appiattimento delle apofisi articolari) e nel senso orizzontale (allargamento delle apofisi) e, secondo Lupo, il turgore infiammatorio e l'edema dei tessuti periarticolari, scomparendo o attenuandosi i quali può la sindrome da compressione o cessare, o diminuire di intensità.

Questo fatto spiegherebbe l'insorgere delle *poussées* dopo gli sforzi, e dopo altre cause che irritino il processo infiammatorio.

Il tronco è più o meno incurvato in avanti, a livello delle anche; altre volte è rigido, diritto, piatto, con scomparsa della normale lordosi lombare; spesso è immobilizzato; i muscoli sono contratti. La flessione in avanti è difficile ed incompleta; essa si compie quasi per rotazione del bacino sull'asse delle articolazioni coxo-femorali; impossibile è l'estensione, in questa posizione non si produce lordosi lombare. Il passaggio dalla posizione curva in avanti a quella diritta è difficilissimo se il malato è in piedi; facile se è coricato.

Esiste nelle spondiliti anchilosanti, ed è facilmente constatabile, un ingrossamento della regione lombare, e la sporgenza a questo livello delle apofisi spinose secondo una linea ondulata. Nella spondilite deformante si può riscontrare, in conseguenza del rammollimento e dell'appiattimento dei corpi verte-

brali, il caratteristico intasamento della regione lombare consistente in accorciamento del segmento della colonna. Si forma, in conseguenza, un riavvicinamento delle arcate costali con le apofisi lombari, la formazione di pieghe cutanee irradiantisi dalla linea mediana ai fianchi, e una maggior profondità delle fossette sacroiliache.

L'artrite deformante può anche essere causa di atteggiamenti in scoliosi per instabilità del rachide dovuta a distruzione delle apofisi articolari. Secondo Lupo si può avere una contrattura omolaterale per l'ipertono dato ai muscoli della parte lesa dall'irritazione radicolare, o crociata quando il soggetto cerchi un atteggiamento che valga a diminuire la compressione delle radici; si presenta la possibilità di una scoliosi alternante quando i processi articolari siano alterati da ambo i lati.

L'esame radiografico è indispensabile per una diagnosi di natura delle alterazioni osteo-articolari vertebrali.

Nelle spondiliti anchilosanti, secondo A. Léri, si osservano osteofiti fra una vertebra e l'altra, disposti a corona intorno alla faccia superiore ed inferiore delle vertebre, o a guisa di noduli irregolari sulle apofisi; alcune volte possono riunirsi a ponte fra le vertebre, o sporgere a becco di pappagallo. Dato l'ingrandimento osteofitico delle superfici vertebrali, ed il rientramento relativo del corpo, le vertebre possono assumere la forma a «diabolo».

Nelle artriti e spondiliti deformanti le sole alterazioni che si possono riscontrare radiologicamente sono quelle ossee. Secondo Lupo nell'articolazione sacro-iliaca, la più facilmente colpita, come già dissi, l'interlinea articolare non è più dimostrabile. Le apofisi articolari sacrali perdono la forma piramidale e si appiattiscono, allargandosi su se stesse, e diminuendo in altezza. L'elemento articolare lombare si altera anch'esso e pare afflosciarsi sul piano fulcrale. In stadi più avanzati si può giungere al rammollimento e alla distruzione degli archi laterali. Nelle forme spondilitiche, dai ponti iperplastici fra vertebra e vertebra si può giungere al rammollimento e alla distruzione del corpo vertebrale: bene spesso si ha la coesistenza di forme artritiche e spondilitiche.

Molti autori hanno attribuito le sindromi lombo-ischialgiche ad un'anomalia scheletrica che va sotto il nome di *sacralizzazione della V vertebra lombare,* o malattia di Bertolotti, dal nome dell'illustre radiologo torinese che per primo la descrisse.

È necessario, pertanto, che nell'infortunistica si prenda in esame anche questa evenienza in tutti i casi in cui una sindrome lombo-ischialgica attribuita a sforzo persista dopo molti giorni. Si intende per sacralizzazione la trasformazione morfologica della V vertebra lombare in tipica vertebra fulcrale. Le apofisi trasverse, allargandosi a ventaglio, prendono parte alla formazione delle faccette auricolari sacro-iliache; le apofisi articolari inferiori si fondono con la I sacrale; il corpo si appiattisce e si allarga; l'arco posteriore si salda con gli archi del sacro; la fusione può essere unilaterale o bilaterale.

Clinicamente i sintomi della sacralizzazione consistono in un intasamento o telescopaggio della regione lombare per diminuzione del numero dei meta-

meri lombari, in riduzione della lordosi lombare, nella formazione di un dorso piatto caratteristico per raddrizzamento del piano fulcrale. in aumento notevole del diametro bisiliaco per espansione del piano basale del sacro.

Quando la sacralizzazione è unilaterale si ha scoliosi con torsione, accompagnata talvolta da atteggiamenti di difesa come semiflessione del tronco e della coscia sul bacino, e della gamba sulla coscia.

Causa della sindrome lombo-ischialgica può essere la compressione diretta subìta dalla radice del V nervo lombare nel foro di coniugazione venutosi a restringere per la fusione. Secondo Lupo ha maggiore importanza l'anomala direzione del piano fulcrale il quale raddrizzandosi, porterebbe a stiramenti della radice.

È frequente la comparsa della sindrome dopo sforzi fatti specialmente nel sollevare pesi; essa si inizia con una forte trafittura lombare. Vi è quanto basta per poter far la denunzia di infortunio!

E, infatti, lo sforzo non solo può produrre, secondo ritiene Lupo, un processo artritico per spostamenti intervenuti nelle anomale articolazioni sacrolombari, con conseguente irritazione delle radici nervose, ma può anche, secondo altri autori, essere causa di compressioni e stiramenti delle radici nervose per intervenuto squilibrio nei rapporti lombo-sacrali già compromessi dall'anomalia scheletrica.

Dobbiamo per questi fatti ritenere lo sforzo responsabile della radicolalgia?

A me pare non possa parlarsi che di aggravamento temporaneo, limitato al tempo in cui perdura la causa irritativa; occorre, però, per attribuire l'aggravamento ad infortunio, che lo sforzo eseguito sia, come vuole la legge, un fatto anomalo, straordinario, circoscritto nel tempo. Non possono riscontrarsi, infatti, i requisiti della causa violenta nei comuni sforzi della vita lavorativa ed ordinaria, nè in movimenti del corpo abituali e ripetuti, compiuti durante il lavoro.

Lombalgie e rachialgie sintomatiche di stati morbosi generali e viscerali. — Sindromi rachialgiche possono comparire in alcune malattie viscerali: malattie pleuro-polmonari, nefrite, calcolosi renale, rene mobile, litiasi biliare, appendicite, splancnoptosi, ectasia dell'aorta addominale, stati patologici del bacino, malattie del retto e dei genitali ecc. Golebiewschy afferma che anche la fosfaturia dà molto spesso origine a dolori lombari, e consiglia perciò di praticare sempre l'analisi delle urine di fronte a queste sindromi. Poichè il lavoro può riacutizzare o facilitare la comparsa del dolore, occorre che il medico tenga presenti anche queste possibilità prima di emettere un giudizio medico-legale.

Speciale menzione meritano le lombalgie che si manifestano nelle malattie di origine ginecologica, negli individui affetti da difetti di statica del corpo, in alcune nevrosi.

Le rachialgie da affezioni ginecologiche sono spesso accompagnate da difetti di posizione degli organi pelvici, principalmente dell'utero. Secondo Graves esse sono presenti nel 76 per cento dei casi di retroflessione, e scompaiono in seguito al trattamento curativo. Oltre alle retroflessioni sono da enumerarsi

il prolasso uterino e vaginale e la gravidanza, i quali fanno sentire la loro influenza sui muscoli lombari e sui legamenti lombo-sacrali e sacro-ischiatici; le sofferenze, come è naturale, aumentano dopo sforzi e fatiche.

Frequente è anche, secondo alcuni autori, la rachialgia prodotta da diastasi dei retti addominali nelle donne che hanno avuto molte gravidanze: negli sforzi corporei la parete addominale si protende in avanti e aumenta la diastasi muscolare, ciò che provoca la sensazione dolorosa ai lombi.

Anche le infiammazioni intrapelviche (annessiti-parametriti) dei genitali femminili possono essere causa di lombalgìa; così dicasi altresì per le congestioni uterine che si verificano nel periodo mestruale che si risolvono in una maggiore trazione esercitata dall'utero sui legamenti utero-sacrali.

Negli infortuni, pertanto, denunziati dalle donne, non bisogna trascurare un'indagine ginecologica; il riposo mitigherà i sintomi i quali non sono mai così imponenti come quelli che si verificano nelle lombalgìe traumatiche.

Fra le *rachialgìe dovute ad anomalie od a difetti statico-meccanici del corpo* Schanz ha individuato un'entità morbosa che chiamò insufficienza vertebrale. Si tratta di un insieme di sintomi consistenti in dolori variabili fra le spalle o ai lombi, spontanei, o rilevabili alla pressione sui corpi vertebrali: si ha limitazione dei movimenti, con atteggiamento vizioso del rachide più o meno accentuato sia in cifosi che in lieve scoliosi, variabile però anche nello stesso giorno. Talora si ha esagerazione dei riflessi.

La sindrome può accentuarsi dopo uno sforzo, così come si ha tarsalgìa in dipendenza di un piede piatto dopo una marcia o dopo la stazione eretta prolungata.

Dolori rachialgici lombari possono manifestarsi all'inizio delle scoliosi, nel *genu varum, valgum* e *recurvatum,* nel piede piatto. Secondo Asgood queste ultime rachialgìe sono molto frequenti: in questi casi lo sforzo è trasmesso alla colonna vertebrale attraverso alle ginocchia e alle anche; la colonna ne risente le conseguenze, consistenti in una esagerazione di tutte le sue curve normali, e in distendimento dei legamenti. In alcuni casi, a causa della lordosi patologica che si viene a costituire specie nel tratto lombare, i processi spinali si urtano; la V lombare tende a scivolare in avanti sul sacro; si ha un rilassamento delle articolazioni sacro-iliache.

Negli scoliotici è facile vedere la deviazione della colonna e l'asimmetria delle anche; quella dal lato della concavità si fa più sporgente della norma; mentre i contorni dell'altra si appianano più o meno completamente. Il dolore non può essere fissato in alcun punto della colonna; la mancanza, inoltre, di contratture muscolari, di rigidità vertebrale, e di dolore alla percussione delle vertebre, ci permetterà di escludere l'esistenza di una lesione traumatica.

Rachialgìe possono manifestarsi nella *psicastenia* e nella *neurastenia.*

La rachialgìa dei psicastenici è attribuita all'atassia vasomotoria o ad iperemìa del rachide che si traduce in persistente iperestesìa e in un dolore sordo lungo la colonna.

Nei gravi indebolimenti del tono muscolare degli adinamici si ha un'altra varietà di rachialgìa. In condizioni normali noi non abbiamo alcuna sensazione cosciente del peso del corpo e della tensione muscolare necessaria per tenerlo eretto. Ciò si avverte, invece, nei neurastenici adinamici i quali accusano dolore nei diversi atteggiamenti e nei movimenti. A tale atonicità muscolare si accompagna spesso un rilasciamento dei tendini, e l'una e l'altro possono produrre spostamento delle vertebre, causa a sua volta del dolore delle articolazioni colpite. In questi soggetti, perciò, uno sforzo considerevole può più facilmente che in quelli normali produrre distorsioni vertebrali.

Isteria lombare. — L'esistenza d'un'isteria lombare è stata descritta dal Brodie; il dolore è vivo, intenso, non è accusato durante la notte, si estende a parecchie vertebre e persino a tutta la spina dorsale; esso non si produce soltanto alla pressione della colonna vertebrale, ma al semplice contatto della pelle che ricopre le vertebre; è meno vivo nella pressione profonda; una zona iperestesica può a sua volta essere insensibile alla puntura dello spillo. Insieme col dolore vi è contrattura muscolare che può giungere a gradi così elevati da costituire delle camptocormie. A causa di questi sintomi esiste impotenza funzionale dei muscoli del dorso. Quel che rende difficile distinguere le sindromi isteriche da quelle simulate è il fatto che esistono contraddizioni nella localizzazione del dolore, e che tutti i sintomi diminuiscono d'intensità. e possono anche non essere accusati distraendo l'attenzione del soggetto.

L'isterìa lombare può essere primitiva, ma più frequentemente si manifesta in seguito a traumi fisici e psichici, per suggestione traumatica, o improvvisamente subito dopo il trauma, oppure dopo un periodo più o meno breve, periodo di meditazione psichica o di ruminazione. In altri casi si ha in primo tempo una vera lesione traumatica lombare la quale guarisce in breve tempo, ma viene sostituita dalla sindrome isterica.

Si tratta allora di forme di istero-traumatismo, dominate, mantenute in vita, ed aggravate da auto ed etero suggestioni, più frequenti a manifestarsi nei traumatizzati risarcibili.

Nelle sindromi *camptocormiche,* osservate non di rado nei traumatizzati bellici, si hanno atteggiamenti viziosi variabili: curvatura del tronco all'indietro con flessione delle anche, curvatura laterale; esse scompaiono nel decubito dorsale e nella narcosi. Ordinariamente in questi casi un trauma ha in primo tempo interessato la colonna vertebrale; ad esso il soggetto ha reagito secondo le sue condizioni psichiche e mentali, sproporzionando, per suggestione, gli effetti alla causa.

Quando questi atteggiamenti si prolungano indefinitamente e l'esame clinico, radiologico ed elettrico non rivelano alcuna alterazione nè dei muscoli, nè dei nervi, nè dello scheletro, si può concludere per una contrattura da isterotraumatismo.

Per la diagnosi di isterìa lombare, specie nei confronti della simulazione, ha importanza l'esame psichico e generale del soggetto: l'elemento pitiatico in prima linea. Prima di emettere un giudizio di isterismo è, in ogni modo,

indispensabile escludere mediante tutti i mezzi di investigazione di cui disponiamo qualsiasi affezione di natura organica, traumatica o no, in atto o pregressa, capace di dar luogo alla sindrome lombalgica. Abbiamo visto quanto innumerevoli sono le cause che possono determinare lombalgìe!

Simulazione.

Le lesioni traumatiche da sforzo della regione lombare quali le lacerazioni dei fasci muscolari e le distorsioni vertebrali non essendo rilevabili che a mezzo di sintomi, come il dolore, la contrattura dei muscoli, gli atteggiamenti del tronco, i quali o sono di natura subiettiva, o possono riprodursi con la volontà, si prestano facilmente a simulazioni.

Io non ripeterò i luoghi ormai comuni circa la rarità della simulazione propriamente detta, intesa come creazione volontaria e cosciente di una sindrome, e la frequenza, invece, delle altre forme fraudolente di occultamento o falsificazione della verità: la pretestazione, l'esagerazione e la perseverazione.

L'esagerazione non merita speciale trattazione tanto essa è nell'ordine naturale delle cose, quando si tratta di *risarcibili*.

La pretestazione (falsa attribuzione di una malattia ad una data causa) si può scoprire esaminando tutti gli elementi clinici ed extraclinici riguardanti il caso sottoposto al nostro giudizio: i caratteri e la natura dello sforzo da una parte, i sintomi della malattia dall'altra. È quanto abbiamo fatto finora, cercando di differenziare le sindromi traumatiche imputabili a sforzo da quelle dovute ad altre cause.

In individui sofferenti di lombalgìe si può avere la simulazione dell'accidente lavorativo (falsa affermazione di aver compiuto uno sforzo violento, o falsa attribuzione di anormalità è straordinarietà ad uno sforzo ordinario o ad un normale movimento del corpo) allo scopo di far cadere la malattia sotto la protezione della legge assicurativa contro gli infortuni.

Per scoprirla, occorre, con un'accurata anamnesi e a mezzo di testimonianze degne di fede, ricostruire il fatto: genere di lavoro compiuto, resistenza da vincere, atteggiamento del corpo, movimenti fatti, contegno tenuto dall'operaio subito dopo l'accidente. Insistendo minutamente sui particolari non sarà difficile cogliere qualche contraddizione, qualche inverosimiglianza, se non proprio qualche assurdità.

In ogni modo, la diagnosi clinica sulla natura della lombalgìa ci fornirà lumi per scoprire questa simulazione.

Per prolungare il periodo di inabilità, o per ottenere un adeguato risarcimento per pretesa minorazione lavorativa residuata all'infortunio, il soggetto, avvenuta la guarigione, può essere tratto a continuare a riprodurre i sintomi sofferti (perseverazione).

Il primo sintomo simulato è il dolore, sia spontaneo che alla pressione. Non mi soffermerò sui mezzi ormai noti che la medicina legale ci offre per la

obiettivazione del dolore (Mannkopf, Becterew, circoli tattili di Müller, applicazione dell'elettrodo bipolare di Ottolenghi ecc.) nè sul loro valore; questi mezzi sono comuni per tutte le dolorabilità.

Nei lombalgici ha importanza, per scoprire la simulazione, l'esame degli atteggiamenti che prende il soggetto, e quello dei movimenti da lui eseguiti nella marcia, nel sedersi, nell'incurvarsi, nel rialzarsi.

Noi abbiamo esaminato particolarmente tutti questi sintomi, i quali rispondono tutti ad una necessità: risparmiare la funzione della colonna vertebrale lombare. Noi dobbiamo, perciò, controllare con tutti i mezzi se questa impotenza funzionale veramente esista, ricorrendo a manovre, non note o facilmente occultabili al soggetto, che indirettamente facciano entrare in funzione sia i muscoli che la colonna vertebrale, o provochino distensione dei muscoli, dei nervi, delle articolazioni ove il dolore è accusato.

Poichè la manovra di Lasègue è positiva anche nelle lombaggini da sforzo, essa si dovrà sempre esperimentare. Essendo conosciuta dai soggetti scaltri e da coloro che già hanno sofferto la sindrome, sarà opportuno non eseguirla con i movimenti classici, ma con movimenti complessi e rapidi che la mascherino.

Importante è la manovra del Levai: si fa sedere il soggetto e gli si ordina di sollevare un arto inferiore, mentre si esercita una contropressione sul ginocchio; il movimento non deve suscitare dolore; se questo viene accusato si ha un elemento dimostrativo di insincerità. Si fa poi il contrario: si ordina di abbassare l'arto mentre il medico si oppone al movimento esercitando pressione con la mano sulla coscia: se il soggetto non accusa dolore simula, perchè i muscoli lombari partecipano allo sforzo che si deve compiere per vincere la contropressione che si oppone all'abbassamento dell'arto.

Kendrik propone di scoprire la simulazione con le seguenti tre prove basate sulla rigidità della colonna lombare in seguito a dolori muscolari: 1° il soggetto viene messo a giacere supino e lo si invita a flettere le coscie sul bacino; 2° posto il paziente supino lo si invita a prendere la posizione seduta, e poi ad inclinare in avanti la parte superiore del corpo, mantenendo le gambe estese sulla coscia; 3° si pone il paziente a sedere su una sedia e poi lo si invita a stendere le gambe. Eseguendo tutte queste prove se esiste rigidità della colonna o contrattura muscolare, la curva lordotica lombare normale persiste, ed il soggetto accusa vivo dolore facilmente controllabile dall'espressione penosa di sofferenza che si legge in viso. Se non esiste rigidità, la lordosi scompare.

Lenoir suggerisce una prova che a me pare meno convincente delle precedenti: quella di picchiare fortemente al dorso. Difficilmente il soggetto che simula eviterà di compiere un movimento di difesa; simili movimenti riflessi, però, possono essere compiuti anche dal lombalgico vero.

Un eccellente mezzo, secondo Sand, è quello di esercitare un massaggio sedicente terapeutico nella regione dolorosa, e di osservare le reazioni che oppone il soggetto.

In generale il simulatore quando lo si invita a piegarsi in avanti fa mostra di grandi sofferenze, mentre si raddrizza poi rapidamente; quanto, inoltre,

esiste vera rigidità della colonna vertebrale, mai la lordosi si muta in cifosi, nella flessione del corpo.

Altri dati sono forniti facendo eseguire il movimento di flessione laterale; occorre notare il punto che dal soggetto viene indicato dolente; se si trova che l'inclinazione laterale della colonna comincia al di sotto di esso, si può concludere per la frode; se invece rimangono rigidi i segmenti inferiori e l'inclinazione avviene al di sopra del punto leso si può ritenere possibile l'esistenza di una lesione.

Oltre a queste manovre, vi sono altri mezzi per scoprire se sono eseguibili o meno i movimenti del tronco, mezzi semplicissimi e che, se adoperati dal medico con disinvoltura ed abilità, il più delle volte riescono allo scopo. A me sono sempre riusciti i due seguenti:

1) facendo finta di dare molta importanza all'accidente occorso al soggetto, e di interessarmi al suo racconto, lo incito a spiegarmi bene, e a riprodurmi il modo con cui eseguì lo sforzo: molto frequentemente egli nel fervore del racconto viene ad assumere posizioni del corpo che prima aveva dichiarato impossibili;

2) mi pongo a fare un accurato esame dell'apparato polmonare, posteriormente, con la palpazione, la percussione e l'ascoltazione, e fingo di interessarmi all'esame di esso, esprimendo dubbi sulla esistenza di qualche fatto morboso; ad un certo punto, quando l'attenzione è massima, senza staccare l'orecchio dal dorso comando al soggetto, senza averne l'aria, di curvarsi un po' per sentire meglio: il più delle volte il soggetto, colto alla sprovvista, ubbidisce ed esegue il movimento di flessione che riesco a far mantenere, senza che venga accusato dolore, fino alla fine dell'interessante ascoltazione.

Si può, inoltre, facendo vista di non badarci, osservare il soggetto mentre si spoglia e si veste, specie mentre si leva le scarpe o i pantaloni; difficilmente un simulatore, facendo questi atti, sarà sempre presente a se stesso ed eviterà di eseguire movimenti del corpo o di assumere atteggiamenti in contrasto con quelli propri del lombalgico.

Nell'eseguire questi esami occorre tener presente che tutti i movimenti ottenuti distraendo l'attenzione non hanno un valore del tutto assoluto. Borri ammonisce di non sospettare subito la simulazione se il preteso leso in qualche momento di distrazione compie con una certa sveltezza movimenti che prima asseriva riuscirgli impossibili e dolorosi: l'attenzione, infatti, richiama vivamente nella mente le sofferenze e le rappresenta in modo più grave.

La diagnosi di simulazione volontaria è resa difficile dal fatto che nelle forme di istero-traumatismo si possono avere risultati contradditori nella localizzazione del dolore e nel provocare la manifestazione di esso, ed atteggiamenti in contrasto con l'asserita impotenza funzionale, distraendo l'attenzione.

Come in tutti i giudizi clinici, il convincimento sull'esistenza della simulazione deve essere tratto non da un solo sintomo, ma da un insieme di fatti accuratamente controllati. Il giudizio di simulazione non potrà mai essere

emesso se non dopo un esauriente e completo esame clinico e radiografico; l'esistenza di un solo sintomo non simulabile e bene accertato non permette di bollare del marchio del frodatore un operaio assicurato.

In questi giudizi la circospezione dell'osservatore non sarà mai eccessiva, la diligenza e la scrupolosità non saranno mai soverchie.

CONCLUSIONI.

In seguito ad uno sforzo fatto durante il lavoro possono manifestarsi sindromi lombalgiche o lombartriche o sacro-lombartriche che possono essere l'esponente di vari stati morbosi, alcuni costituiti da lesioni traumatiche causate dallo sforzo, altri, e sono la maggioranza, dovuti a malattie dei muscoli, dei nervi, della meninge, del rachide, a stati morbosi generali, a malattie infettive, tossiche, del ricambio, a malattie viscerali, ad anomalie di sviluppo, a difetti statico-meccanici, che con lo sforzo non hanno alcun rapporto etiologico. In queste malattie lo sforzo o costituisce una causa puramente rivelatrice di esse, o può esercitare un aggravamento.

Stabilire la causa della sindrome è dovere di ogni medico, non solo a scopo medico-legale, quando essa è attribuita ad accidenti risarcibili, ma anche a scopo terapeutico.

Le lesioni traumatiche da sforzo consistono in lacerazioni dei fasci muscolari della regione lombare, in distorsioni vertebrali, in fratture apofisarie, in distrazioni sacro-iliache.

Per ammettere la loro esistenza occorre:

1. Accertare in modo indubbio che durante il lavoro fu compiuto uno sforzo violento, capace di determinare una lesione traumatica nello scheletro e nei muscoli della regione.

2. Che l'esistenza di una lesione traumatica appaia evidente, sia in base alla constatazione dei sintomi propri di qualcuna delle lesioni attribuite a sforzo, sia escludendo, con tutti i mezzi di osservazione di cui disponiamo, tutte le altre condizioni morbose dovute a malattie comuni, che possono manifestarsi con sindromi analoghe. Bisogna tener presente che tutte queste sindromi non saranno compiutamente esaminate se non si eseguisce la radiografia; questa non darà sempre risultati sicuri, ma chiarirà e completerà sovente la diagnosi.

Il giudizio di aggravamento, a causa di uno sforzo, di malattie preesistenti sarà emesso caso per caso, dopo che sarà dimostrata l'esistenza di uno sforzo straordinario, e seguendo i criteri medico-legali generali adottati in infortunistica in simile argomento. Questi criteri tendono a stabilire che lo sforzo aveva effettivamente in sè la capacità di esercitare un'azione patogena di accertata efficacia sullo stato morboso preesistente, e che dopo di esso si sono sviluppati sintomi indubbi di aggravamento i quali non possono attribuirsi al normale decorso della malattia, ma trovano la loro causa plausibile nello sforzo eseguito.

II.

Clinica pediatrica della R. Università di Parma
Direttore: Prof. O. Cozzolino

Contributo clinico-statistico alla poliomielite anteriore acuta

per il dott. Mario Acqua.

Non ci sembra inopportuno un breve resoconto dei casi di poliomelite anteriore acuta osservati in quest'ultimo decennio nella Clinica ed Ambulatorio pediatrici di Parma per contribuire alla conoscenza della diffusione presso noi di questa malattia, nota anche sotto la denominazione di malattia di Heine-Medin, dopo che ne fu resa obbligatoria la denuncia dal R. Decreto 15 ottobre 1923.

A prescindere in effetto dai centri epidemici descritti in Italia antecedentemente alla promulgazione di tale decreto, a cominciare dal primo osservato da Luciani C. ad Arenzano nel 1883, e che, tranne quello posteriormente segnalato da Donetti E. nel 1920 a Capannori, trovansi riassunti nella pubblicazione del Cannata S. del 1919, fu segnatamente in questi ultimi due anni che con maggiore fervore venne ricercata la diffusione della p. a. a. in Italia e statistiche locali vennero pubblicate da vari centri: Padova (Pagani-Cesa), Torino (De Benedetti L.), Napoli (Jemma R.), Roma (Cannarsa F.), Trieste (Gioseffi M.), alle quali si è aggiunta la più ampia e collettiva inchiesta statistica di Simonini R. su 3411 casi appartenenti ad 880 comuni italiani. Se, di fronte specialmente a quest'ultima, la nostra piccola, limitatissima statistica ha il difetto, come tutte le piccole statistiche, di essere circoscritta ad una schiera assai poco numerosa di casi, offre peraltro il vantaggio non indifferente nè forse disprezzabile che tali casi furono osservati per la massima parte personalmente da un Clinico tenendo conto, il più possibilmente, di tutti i dati anamnestici e clinici obbiettivi, mentre nelle inchieste collettive tali indagini sfuggono perchè affidate ai medici generici, i quali da un lato non sono finoggi educati alla necessità di una scrupolosa e minuziosa ricerca di tali dati, mentre non è possibile da essi medici pretendere un tale sovraccarico di lavoro anche in rapporto col loro assillante esercizio professionale. I nostri dati possono avere adunque il pregio di fissare meglio l'importanza di qualche pratico criterio diagnostico direttivo specie nello stadio iniziale del morbo e di mettere forse in luce meno emergente certi caratteri portati da alcuni autori come elementi essenziali per la diagnosi.

Ecco la statistica dei nostri 73 casi riassunti nella qui annessa Tabella:

TABELLA SINOTTICA DEI CASI OSSERVATI DAL 1916 AL 1925

N. progr.	Data dell'osservazione	Cognome e Nome Età e Residenza	Data di esordio della malattia	Tipo clinico	Osservazioni
1	3-1-916	Bertolotti Ottavio, 17 mesi, Parma	—	Paralisi arto inf. destro con gamba di pulcinella. Aboliti persino i movimenti delle dita del piede destro	Dopo brevissimo stadio febbrile
2	9-2-916	Donelli Maria, 2 anni ½, Parma	All'età di 5 mesi.	Paralisi bilaterale dei due arti inferiori	Dopo un breve periodo febbrile
3	2-2-916	Melley Celestina, 2 anni ½, Parma.	4 mesi addietro	Paralisi flaccida dei due arti inf. e meno dei due super. pseudo ernia ventrale a destra	Violenta febbre per 3-4 giorni
4	20-4-916	Boni Giacomina, 6 anni, S. Secondo P.	All'età di 1 a. circa	Paresi ambo arti inferiori	Violenta febbre per 3-4 giorni
5	25-4-916	Gargioni Angiolina, 3 anni +, Casalmagg.	—	Paralisi a forma emiplegica destra	—
6	9-5-916	Faschi Angelo, 7 anni +, Parma	Da un anno	Paralisi arti inferiori destra	—
7	30-5-916	Albani Linda, 5 mesi ½, Castelfiorentino	3 mesi fa	Paralisi emiplegica a sinistra (l'arto superiore è il più colpito!)	Durante una piccola epidemia locale di 5 casi
8	6-6-916	Buia Gisella, 3 anni +, Cortile S. Martino	8 giorni or sono	Paralisi tronco ed arti	Dopo 45 giorni la paralisi permane accentuata all'arto inferiore destro. Le altre sono migliorate. Dopo due brevi attacchi febbrili con sudori profusi
9	7-6-916	Pedretti Lina, 2 anni e 4 mesi, Parma	All'età di 11 mesi	Paralisi spastica (poliomielitica) all'arto infer. sinistro. Paralisi floscia all'arto inf. destro	Con febbre elevata
10	11-6-916	Parma Averardo, 8 anni +, Parma	—	Paralisi arto super. destro (specie del deltoide)	—
11	18-6-916	Baga Virginia, 2 anni +, Collecchio	15 giorni or sono	Paresi arto inf. sinistro	Dopo 1 giorno di febbre
12	10-7-916	Gozzi Angelo, 2 anni ½ circa, Viadana	6 mesi or sono	Paraplegia arto inferiore	—

N. progr.	Data dell'osservazione	Cognome e Nome Età e Residenza	Data di esordio della malattia	Tipo clinico	Osservazioni
13	29-7-916	Abati Aldo, 2 anni +, Zibello	—	Paralisi arto inferiore destro	—
14	19-8-916	Lucagnoli Maria, 3 anni +, San Pancrazio	—	Paralisi arti inf.	Enuretica
15	23-8-916	Soliani Maria, 9 anni +, Parma	—	Paresi del deltoide destro	—
16	15-9-916	Alcemio Maria, 2 anni +, Monchio	7 mesi fa	Paralisi totale flaccida arto inf. destro; atteggiamento varo-equino piede pseudo ernia ventrale a destra	Accesso febbrile tipico. Fotografia
17	5-10-916	Castellani Umberto, 4 anni +, S. Pancrazio	8 giorni or sono	Paralisi crociata (del facciale inf. sin. e paresi diffusa a destra agli arti)	Dopo febbre elevata
18	7-2-917	Conti Maria, 14 anni circa, Marzolara	8 anni fa	Paresi a tipo emiplegico a destra	Entra in Clinica per una sopraggiunta corea volgare
19	28-3-917	Mezzadri Marino, 4 anni +, Tizzano V. P.	5 giorni or sono	Paralisi a tipo emiplegico a sin. con atteggiam. varo-equino del piede	Dopo febbre alta di breve durata
20	13-5-917	Alfieri Armando, 2 anni +, Sorbolo	—	Paralisi arto inf. sinistro	Rachitico
21	4-7-917	Soldati Adelia, 3 anni +, Monchio	—	Paralisi ambo arti inferiori specie a destra. Tremore oscillatorio arto super. destro	—
22	12-7-917	Mazzoli Ines, 14 mesi, San Leonardo	6 giorni fa	Paraplegia arti inf.; il sin. è totalmente flaccido	Febbre alta durante una notte
23	12-10-917	Ghirarduzzi Aldo, 9 anni e 2 mesi, Salsomagg.	1 settim. fa	Paraplegia arti inferiori accompagnata ancora ad intense manifestazioni dolorose diffuse (mialgia)	Con febbre di lieve durata
24	17-11-917	Coloretti Umberto, 2 anni e 9 mesi, Salsomag.	—	Paralisi ambo gli arti inferiori	—
25	20-2-918	Lavezzini Savina, 6 anni +, Prov. Piacenza	—	Paralisi arto inferiore sin.	—

N. progr.	Data dell'osservazione	Cognome e Nome Età e Residenza	Data di esordio della malattia	Tipo clinico	Osservazioni
26	9-4-918	Forestano Ugo, 6 mesi, Parma	1 mese fa	Paralisi ambo arti inf.	—
27	29-4-918	Adorni Lino, 2 anni +, Parma	—	Paralisi ambo arti inf.	—
28	6-7-918	Rabaglia Levanda, 3 anni +, Vigatto	20 giorni or sono	Paresi arto inf. sin.; strabismo interno sin.	Non si sa dire con certezza se vi fu un periodo febbr. precedente
29	16-7-918	Contieri Giuseppina, 9 anni +, Busseto	25 giorni fa	Forma crociata (paralisi arto inf. sin. e paresi arto sup. destro). Paresi con atrofia muscol. del braccio ed antibraccio destri e della coscia e gamba a sin.	Dopo febbre violenta
30	9-8-918	Girancoli Erminia, 10 mesi, Zibello	20 giorni or sono	Paralisi flaccida arto inf. destra (movimenti dita del piede conservati)	Febbre di breve durata nella notte precedente
31	4-9-918	Fantoni Maria, 12 mesi circa, Roccabianca	1 mese e ½ fa	Paralisi gamba sin.	Febbre di breve durata nella notte precedente
32	16-9-918	Mori Giuseppina, 3 anni +, Lesignano B.	10 giorni or sono	Paraplegia floscia arti inf., broncopolmonite complicante; morta il 7 ottobre 1918	—
33	23-9-918	Zanzucchi Adele, 3 anni +, Lesignano B.	8 giorni or sono	Idem c. s.	—
34	30-9-918	Fontana Attilio, 3 anni +, Roccabianca	Circa 3 mesi or sono	Paraplegia ai due arti inf. più accentuata a d. ed alla radice degli arti stessi	—
35	2-10-918	Cavatorti Ugo, 6 anni +, Fornovo T.	20 giorni or sono	Paraplegia arti inf. con interessam. natiche e lombi (più accentuata a sinistra con flaccidità)	Inizio febbrile
36	29-10-918	Brianti Giuseppina, 3 anni +, Medesano	15 giorni or sono	Lieve paraplegia arti inf.	Inizio doloroso agli arti inf.

N. progr.	Data dell'osservazione	Cognome e Nome Età e Residenza	Data di esordio della malattia	Tipo clinico	Osservazioni
37	2-11-918	Angella Armando, 15 mesi, Borgotaro	1 mese fa	Paralisi arti inf. e arto sup. d. pseudo-ernia ventr. sin.	Esordio con segni di gastro-enterite acuta e con breve stato febbr.
38	3-1-919	Gervasi Emanuele, 3 anni e ½, Parma	—	Paralisi arto inf. d.	—
39	4-11-919	Baratta Massimo, 2 anni e 11 mesi, Corniglio	Circa 2 mesi fa	Paralisi quasi totale arto sup. sin. (con notev. ipertrofia)	Invariato dopo circa 2 mesi di cura
40	3-5-919	Marasi Aldo, 5 anni +, Mezzano Inf.	Da poco più di 4 anni	Paralisi arto inf. e sup. sin. e del facciale a sin. (tipo emiplegico)	—
41	20-5-919	Arduini Gino, 20 mesi, Parma	6 giorni fa	Paralisi arto inf. sinistro. Sfiancamento (pseudo ernia) della parete laterale sin. dell'addome	Esordio con febbre violenta
42	27-5-919	Galvani Ines, 8 anni +, Tizzano	3 anni or sono alla stessa epoca	Paralisi arti inferiori massima a sin. con forte insellat. lombare	—
43	23-11-919	Mori Edgardo, 6 mesi, Parma	20 giorni fa	Paralisi arti inferiori pseudo ernia ventr. sin. visibile solo durante le grida	Inizio con febbre durata 3 giorni
44	11-5-920	Tomaselli Rosina, 5 anni e ½, Noceto	Da 19 mesi	Paralisi arti inf.	Tremore nella deambulazione che si effettua poggiando alternativ. il tronco sul lato dell'arto che mette in movimento. Insellatura lomb. Chvost + bilat. Non clono, nè tremore epilettoide, riflessi achillei esagerati
45	9-10-920	Ballerini Ebe, 3 anni +, Trecasali	10 giorni or sono	Paresi arto inf. sin. e del facciale sin. Anche l'arto super. sin. è alquanto paretico (forma emiparetica)	Stato febbrile inizialmente con sudori infiltraz. glandole al terzo superiore dello sterno-cleido-mastoideo. In continua traspirazione

N. progr.	Data dell'osservazione	Cognome e Nome Età e Residenza	Data di esordio della malattia	Tipo clinico	Osservazioni
46	12-2-921	Santi Ettore, 3 anni ½ precisi, Alseno (Piacenza)	All'età di 8 mesi	Paralisi sopratutto della coscia destra (22 cm. di fronte a 30 a sin.!). Gamba d. invece poco colpita (22 cm. di fronte a 22 ½ a sinistra). Il bambino ha deambulazione pressochè normale. Mentre collocato supino non può sollevare la gamba sulla coscia per disporla perpendicolarmente, riusciva invece camminando a flettere la 1ª sulla 2ª e quest'ultima sul bacino	Dopo 3 giorni di febbre alta
47	11-5-921	Abati Rina, 2 anni e ½, Parma	—	Paralisi arto inferiore sin.	—
48	18-5-921	Pelagatti Alice, 6 anni +, S. Pancrazio	4 giorni fa	Paresi gamba sin. e del facciale sin.	Inizio con febbre, sudori abbondanti, ma non dolori mialgici
49	11-6-921	Pagliati Giust., 3 anni e 11 mesi, Pellegrino P.	—	Paresi gamba d. con piede varo-equino	—
50	7-7-921	Ferrari Gina, 12 mesi, Parma	1 mese fa	Paralisi arto inferiore destra	Esordio con febbre violenta
51	27-7-921	Pessina Erasmo, 7 anni circa, San Pancrazio	2 mesi or sono	Paraplegia arti inf.	Inizio anginoso
52	7-9-921	Campani Nando, 17 mesi, S. Secondo	3 mesi or sono	Paraplegia arti inf.	—
53	7-9-921	Dresda Emma, 4 anni +, Solignano	4 mesi fa	Paresi arto inferiore destro	—
54	12-11-921	Perani Teresa, 13 mesi, Roccabianca	20 giorni fa	Paresi arto inferiore sinistro	Inizio con febbre per vari giorni
55	17-1-922	Scaccaglia Nella, 5 anni +, Talignano	4 mesi fa	Paresi arto inferiore destro con atrofia lieve e con piede varo equino. Riflesso patellare quivi però più vivace che a sin.!	—

N. progr.	Data dell'osservazione	Cognome e Nome Età e Residenza	Data di esordio della malattia	Tipo clinico	Osservazioni
56	18-4-922	Toscani Pietro, 9 mesi, Collecchio	15 giorni fa	Paralisi arto superiore sin.	Esordio con febbre per 2 giorni
57	27-10-922	Bonatti Ivo, 13 mesi, Colorno	5 giorni fa	Paraplegia arti inf. più a destra	Esordio con febbre, lievi fatti diarroici, per 2 giorni, sudori non profusi
58	6-11-922	Ferrari Primo, 8 mesi, San Pancrazio	2 mesi or sono	Paraplegia arti inf.	—
59	23-4-923	Benassi Ugo, 3 anni +, Parma	2 anni fa stessa epoca	Paraplegia arti inf. a sinistra, non può cammin.	—
60	17-7-923	Ronchini Settimo, 2 anno +, San Pancrazio	20 giorni or sono	Paralisi arto inferiore sin.; piede varo equino	Dopo periodo febbr. acuto e fenomeni meningei
61	4-8-923	Rosi Orizia, 20 mesi, San Pancrazio	1 mese fa	Paralisi accentuata arto super. sin. e facciale a d., ptosi palpebrale a d. (tipo alterno od incrociato)	Inizio con febbre e fatti meningei, vomito, rigidità, febbre alta, forte dolenzia arti inf.
62	1-10-923	Ravanetti Luisa, 13 mesi, Badia	1 mese e ½ fa	Emiparesi sin.	Esordio con febbre alta, rigidità della colonna vertebrale e della nuca, dolori violenti agli arti inferiori
63	13-10-923	Carra Jolanda, 4 anni +, Fontevivo	—	Paresi arto inf. destro con piede varo equino	—
64	17-12-923	Galimberti Edgarda, 4 anni +, Montechiarug.	—	Lieve paresi arto inferiore destro	—
65	16-1-924	Borra Pierina, 1 anno e ½, San Pancrazio	—	Paresi arto inf. sin.	—
66	17-6-924	Castellani Adelina, 6 anni +, Borgotaro	6 mesi fa	Paresi arti inf.; il sinistro appare più corto del destro	—
67	22-12-924	Righi Pietro, 7 mesi, Cortile S. Martino (Rav.)	1 settim. fa	Paraplegia arti inf. specie del destro in cui persino le dita del piede d. restano immobili, al tintillam. della pianta	Esordio con febbre durata circa 3 g. e turbe gastro-enteriche acute. Sudori, ma non abbondanti

N. progr.	Data dell'osservazione	Cognome e Nome Età e Residenza	Data di esordio della malattia	Tipo clinico	Osservazioni
68	27-12-924	Codeluppi Mario, 2 anni +, Montecchio	3 giorni fa	Paresi arto infer. e sup. destro (tipo emiplegico)	Esordio con breve stato febbrile; quasi guarito dopo appena 28 giorni di cure (radioterapia del midollo spinale e diatermia)
69	23-1-925	Bocchi Gino, 8 anni +, Ravadese	Da ieri	Paraplegia totale arti inf. *Ritenzione orinaria con iscuria paradossa. Perdita involontaria delle feci (paralisi quindi del retto e vescica)*. Sudorazione per oltre una settimana durante la degenza in clinica	Inizio con sudori abbondanti, stitichezza, vomito, lieve stato febbr. Linfoma al collo. Chvostek + bilaterale. 15-2-925. Esce invariato
70	5-4-925	Genovesi Franca, 22 mesi, Viadana	8 giorni fa	Paresi arto inf. sin.	Esordio con febbre di breve durata e sudori, però non fenomeni gastro-ent. nè algie. Chvostek + a destra. Radioterapia del midollo spinale e diatermia, bagni con sali di Salso a 40° C. Stricnina, massaggio. 23 aprile spiccatissimo miglioramento. Incomincia a reggersi ed a fare qualche passo. Iniziale accenno del riflesso patellare. Inizia cura elettro-galvanica. 5-5-925 ancora più palese miglioramento
71	9-5-925	Fontana Ludovico, 2 anni e 4 mesi, Langhirano	7 mesi e 5 giorni (addì 16-8-23)	Paraplegia arti inf. (a destra gamba di pulcinella e piede varo equino, muove però le dita del piede ed anche un po' il piede). Lieve atrofia anche arto sup. sin. L'ipertrofia degli arti inf. è più accentuata a destra. Riflesso patellare abolito a d., appena lievemente provocab. a sin.	Con febbre durata ma senza mialgie nè diarree, nè apprezzabili sudori (si era però in agosto!). A principio paralisi generalizzata. N. B.: In 18 g. durante l'agosto 1923 si ebbe a Langhirano una piccola epidemia di 6 casi (l'attuale compreso) 5 in bambini al disotto di 1 anno ed 1 in sog-

N. progr.	Data dell'osservazione	Cognome e Nome Età e Residenza	Data di esordio della malattia	Tipo clinico	Osservazioni
					getto di circa 2 a. 4 morti sui 6 in periodo acuto; 1 di essi presentava anche contemporan. paralisi unilater. della faccia, 2 casi guariti, ma con paral. residuali postume gravi (uno di essi è l'attuale). Non più rivisto
72	6-6-925	Novara Walter, 20 mesi, Fornovo	13 giorni or sono	Paralisi generalizzata tronco ed arti inf. con completa paraplegia, minore degli arti super. e quivi meno colpito l'arto sup. destro; sfiancamento della parete laterale sin. dell'addome, visibile durante le grida. Accenno a rigidità della nuca e del tronco	Vaccinazione Jenneriana, il 17-5-925, di cui si vedono ancora i 4 innesti: 2 sul braccio d. e 2 a sinistra, in seguito alla quale febbre alta durata per circa 6 g., col finire della quale, senza sudori, nè algie, ma con lievi fatti diarroici, esordiscono le paralisi. Bambino di sana, anzi florida costituz. senza note essudative nè rachitiche: peso Kg. 11,470, lunghezza cm. 83
73	30-6-925	Grisenti Angiolina, 3 mesi e 4 giorni, Baganzola (Golese)	11 giorni fa	Paralisi arto inf. sin.	Esordio con febbre alta durata 5 giorni accompagnata ad abbondanti sudori, a dolenzia accentuata al palpamento della schiena, a nistagmo ed a forte stitichezza (alvo chiuso per 4 giorni!). All'esordio anche lieve paresi arto superiore sinistro, attualmente non più accertabile

Considerazioni sui nostri casi.

Su 37 casi di cui si poterono ottenere notizie anamnestiche abbastanza attendibili sul modo di esordire della malattia, si ebbe:

1) In tutti meno in uno, in cui non fu sicuramente assodabile, cioè in 36 casi, *esordio febbrile.*

2) Esordio manifestamente doloroso agli arti in 3 casi.

3) Id. con fenomeni gastro-enterici (diarrea o stitichezza) in 6 casi.

4) Id. nettamente con sudori in 8 casi.

5) Esordio anginoso in un caso.
6) Id. con accenno a rigidità del tronco e nuca in 3 casi.
7) Id. con nistagmo in 1 caso.
8) Id. con fenomeni meningei in 2 casi.

Tali dati qui si riportano senza accordare loro gran peso, giacchè è noto quanto in essi vi sia di malsicuro, di subbiettivo, per involontarie e facilmente spiegabili omissioni, o per risposte contraddittorie da parte dei genitori o parenti. Segnalabili sono delle concomitanti piccole epidemie che si poterono stabilire in 2 dei casi (a Sesto Fiorentino ed a Langhirano). L'esordio febbrile constatato, si può dire, costantemente nei nostri casi, solleva forti dubbi sull'esistenza di una così detta da West « parhalysis of the morning », anche in considerazione del fatto bene assodato di quanto facilmente nei piccoli bambini possono sfuggire ai genitori lievi e fugaci elevazioni termiche specie notturne. Ad ogni modo, mentre in nessuno mancò uno stadio iniziale febbrile, due degli altri così detti sintomi iniziali cardinali (sudori, algie) furono solo di rado nettamente accertabili. Comunque per la loro incostanza non può assegnarsi a questi ultimi che quello scarso valore che oggidì da molti AA. si attribuisce a tali segni.

DISTRIBUZIONE PER ANNI.

1916	— 17 casi	1922	— 4 casi
1917	— 7 »	1923	— 6 »
1918	— 13 »	1924	— 4 »
1919	— 6 »	1925 (1ª metà)	— 5 »
1920	— 2 »		
1921	— 9 »	Totale	73 casi

DISTRIBUZIONE PER I MESI DELL'ANNO (AL MOMENTO DELLA 1ª VISITA).

Gennaio	6 casi	Luglio	9 casi
Febbraio	5 »	Agosto	5 »
Marzo	1 »	Settembre	6 »
Aprile	7 »	Ottobre	8 »
Maggio	10 »	Novembre	5 »
Giugno	8 »	Dicembre	3 »
		Totale	73 casi

PER RISPETTO ALLA STAGIONE DELL'ANNO IN CUI ESORDÌ LA MALATTIA.

Su 50 casi, in cui essa fu potuta conoscere con certezza, si ebbero:

Dal novembre all'aprile 18 casi — dal maggio all'ottobre 32 casi.

Cosicchè un ben evidente, ma non straordinariamente eccessivo culmine estivo-autunnale. Che anche questa regola abbia le sue eccezioni, lo dimostra tra l'altro il fatto che ultimamente Morquio L. ha assistito a Montevideo ad una piccola epidemia invernale di 28 casi. Che però a proposito della forma epidemica si debba parlare di una malattia prevalentemente estiva non èvvi dubbio, per quanto Aycock W. L. ed Eaton P. mettano in dubbio tale influenza stagionale, attribuendola alla circostanza che più sovente sfuggono molti casi leggieri durante l'inverno, quando la malattia è meno frequente.

SESSO.

Maschi	33	Rapporto 45,2:54,8
Femmine	40	

Quindi una discreta prevalenza del sesso femminile, al contrario di quanto emerge dalla generalità delle statistiche, persino dall'ampia statistica italiana del Simonini, nelle quali fu rilevata una costante prevalenza del sesso maschile, anzi su tale prevalenza furono impostate delle interpretazioni circa i motivi cioè della maggiore predisposizione del sesso maschile. Non intendiamo formulare qui ipotesi data la nostra limitata statistica, la quale ci porterebbe a deduzioni addirittura opposte. Non evvi però dubbio che nella forma epidemica sia il sesso maschile quello maggiormente colpito.

ETÀ DEI COLPITI.

Età	Casi	
Da 0- 1 anni	9 casi	50 sui 73
» 1- 2 »	12 »	
» 2- 3 »	15 »	
» 3- 4 »	14 »	
Da 4- 5 anni	5 casi	23 sui 73
» 5- 6 »	4 »	
» 6- 7 »	6 »	
» 7- 8 »	1 »	
» 8- 9 »	3 »	
» 9-10 »	3 »	
» 10-13 »	0 »	
» 13-14 »	1 »	

Se però teniamo conto del criterio, assai più esatto, dell'età in cui esordì la malattia, fissandolo in base ai dati anamnestici e, dove non fu del tutto possibile, in base all'età attuale del soggetto, ancora altri 10 (oltre i 9 segnati più sopra) esordirono nel primo anno di vita, quindi per lo meno 18 casi sui 73, e diciamo *per lo meno*, poichè non sappiamo se qualche altro dei casi registrati nelle età successive, per mancanza di dati, non debba rientrare nella medesima categoria. Adottando i medesimi criteri, oltre i 12 summentovati, altri 4 risultano esorditi fra il primo ed il secondo anno di vita, cosicchè il numero effettivo di questi ultimi sale a 16. Quindi *per lo meno* circa la metà, cioè 34 casi (e quindi più precisamente il 46,6 % circa) sui 73 esordirono nel primo biennio di vita, ma ancora forte si conserva la percentuale dei casi esorditi nel terzo e quarto anno di vita (altri 17 casi). Sicchè *almeno* 51 sui 73 casi esordirono nei primi quattro anni di vita (cioè quasi il 70 %). Ciò è in linea di massima in accordo con la massima frequenza della malattia, rilevata in tutte le statistiche, entro i primi 4-5 anni di vita, ma forse la nostra statistica mette in maggiore evidenza l'altissima percentuale dei primi due anni di vita appunto perchè fu tenuto conto non dell'età del soggetto al momento in cui cadde sotto l'osservazione clinica, ma di quella in cui effettivamente iniziò la malattia.

TIPO CLINICO DELLE PARALISI.

A) Tipo poliomielitico puro in 48 casi:

1) solo ad un arto inferiore (tipo monoplegico) in 22 casi, ad entrambi gli arti inferiori (tipo paraplegico) in 26 casi;

2) soli arti superiori in 5 casi.

B) Tipi speciali: *a*) emiplegico 9 casi; *b*) incrociato od alterno 2 casi; *c*) con sfiancamento della parete addominale, o pseudo-ernia ventrale, 6 casi; *d*) con paralisi del facciale 3 casi; *e*) con strabismo 1 caso; *f*) con ptosi pal-

pebrale superiore 1 caso; *g*) con paralisi retto-vescicale 1 caso; *h*) spastico agli arti inferiori 1 caso.

In tutti i nostri casi, anche quando concomitavano localizzazioni extraspinali (paralisi del facciale, dell'oculomotore comune) esistevano sempre fenomeni paretici o paralitici a carico degli arti, cioè manifestazioni nettamente poliomielitiche, di cui i tipi speciali devono solo considerarsi perciò come delle varianti. Degni di menzione per la loro sintomatologia alquanto fuori l'usuale sono i casi:

1) n. 7 con arto superiore più colpito dell'inferiore;

2) n. 9 con paralisi spastica da un lato e floscia dall'altro;

3) n. 10-15-39-56-61 con paralisi solo dell'arto superiore;

4) 6 casi con pseudo-ernia ventrale (n. 3-16-37-41-43-72);

5) 2 casi in cui la ipotrofia dei muscoli era più spiccata alla radice dell'arto inferiore cioè alla coscia (nn. 34-46) anzichè alla gamba;

6) 1 caso (n. 42). Il bambino si presenta con paraplegia arti inferiori massime del sinistro; ma per la retrazione tendinea dei muscoli e parte posteriore della coscia, i cui tendini risaltano come corde dure, non poteva estendere la gamba sulla coscia per poggiare i piedi a terra e camminare a guisa di un quadrupede (come in altri casi consimili senza retrazioni tendinee). Si determina perciò, nei tentativi di disporsi così, una forte insellatura lombare;

7) 1 caso (n. 69) con paralisi del retto e vescica. Bambino di 8 anni compiuti. Da tempo sofferente di nefrite e di linfoma al collo a destra. Addì 22 gennaio 1925 sarebbe stato colpito dopo breve periodo febbrile da paraplegia completa agli arti inferiori. Sudori abbondanti, stitichezza, vomito. Chwostek + lieve bilaterale. Babinski + spontaneo a destra, provocabile col titillamento della gamba anche a sinistra. Cutireazione tubercolare negativa, Wassermann negativa. Ritenzione di urine con iscuria paradossa. La vescica trovasi risalita in alto e fortemente distesa fino alla cicatrice ombelicale, per cui occorreva cateterizzarlo due volte al giorno. Durante la degenza in Clinica ha espulso involontariamente una quantità abbondantissima di feci putride e poscia continuò a perderle involontariamente. Questo caso conferma ancora una volta che pur essendo caratteristico delle paralisi poliomielitiche l'assoluta, si può dire, compromissione dei muscoli volontari striati, talvolta eccezionalmente può aversi una compartecipazione alle paralisi dei muscoli involontari. La cura nel presente caso consistette nella radioterapia del midollo spinale, ovattamento degli arti inferiori con bottiglie calde ai lati, elmitolo 0,50 3 volte al dì. Il 10 febbraio 1925 piaga da decubito alla natica sinistra, persiste la paralisi retto-vescicale. Stato febbrile persistente con sudori viscidi, stante il catarro vescicale secondario alla ritenzione urinaria. Esce invariato il 24 febbraio 1925. Questo caso è interessante per la persistenza invariata per un mese della paralisi retto-vescicale, la quale può riscontrarsi all'esordio, ma non sarebbe mai permanente (Ibrahim I.); con essa concomitava, come nella pluralità dei casi, per l'offesa appunto del segmento lombare del midollo spinale, una grave paraplegia agli arti inferiori;

8) un certo interesse offre il 72° caso, il quale è intervenuto immediatamente dopo la vaccinazione jenneriana. È noto che quest'ultima in alcuni distretti americani fu proibita durante l'infierire epidemico della poliomie-

lite, in quanto Thompson nel 1912 constatò una possibile simbiosi fra il virus vaccinico e quello poliomielitico, che esalterebbe la virulenza reciproca dei due virus per inoculazione alle scimmie a mezzo di scarificazioni cutanee. Ciò potrebbe spiegare la gravità e diffusione delle paralisi in questo nostro caso, in un bambino, in quanto al resto, di florida costituzione, e la scarsa influenza esercitata dalla radioterapia del midollo spinale.

Riassumendo le principali osservazioni da noi fatte sui casi esposti, possiamo dire che:

1) Anche la forma sporadica della malattia di Heine-Medin si dimostra come una malattia con spiccata accentuazione estivo-autunnale.

2) Circa la prevalenza dal sesso maschile, affermata, si può dire, in tutte le epidemie ed anche a proposito della forma sporadica in Italia dall'ampia inchiesta collettiva del Simonini R., le nostre limitate indagini locali non apportano ad essa una riconferma, avendo noi riscontrato invece una lieve e netta prevalenza del sesso femminile, per cui apparirebbe non perfettamente consentaneo parlare di una predisposizione del sesso maschile verso la malattia.

3) Circa l'età maggiormente colpita, tenendo conto del criterio assai più esatto del momento in cui esordì la malattia, dalla nostra statistica emerge che circa la metà, per lo meno, iniziarono nel primo biennio di vita ed almeno 50 sui 72 (cioè oltre i due terzi) nei primi quattro anni; e con ciò risalta maggiormente la forte predisposizione alla malattia durante i primi 2 anni di vita anche per le forme sporadiche.

4) Circa i criteri diagnostici del periodo iniziale le nostre osservazioni, in conformità di quelle di Cannarsa a Roma, mettono in luce la presenza, si può dire costante di uno stadio febbrile di più o meno lunga (fino a 5 giorni) durata, che può essere anche brevissimo; ciò solleva dei forti dubbi sull'esistenza e consistenza di una cosidetta dal West « paralysis of the morning ». Degli altri segni bisogna tener conto sopratutto dei fenomeni irritativi motori e sensitivi, i quali furono notevolmente frequenti nei pochi casi capitati all'osservazione al loro esordio: iper- e parestesie, algie spontanee o alla palpazione, una certa rigidità del dorso e nuca, specie collocando i bambini in posizione seduta od inclinando in avanti la testa. Secondo Wernstedt W. più frequenti sarebbero le turbe motrici atassiche e spastico-atassiche massime agli arti inferiori. Non assolutamente rari furono i tremori. I riflessi patellari si trovarono estinti rapidamente, per quanto talora risultarono perfino esagerati nella fase iniziale. Un altro segno incipiente non infrequente furono gli abbondanti e spesso profusi sudori, sebbene l'importanza diagnostica di questo segno possa essere offuscata e quindi limitata nei casi, che sono la maggioranza, verificantesi in piena estate. Noi tenemmo conto nella nostra statistica solo dei casi in cui tali sudori impressionarono i genitori, mentre se avessimo riuniti tutti gli altri in cui le risposte in proposito non furono decisive, avremmo potuto aumentare il numero delle osservazioni in cui questo sintoma era presente. Una sudorazione abbondante, viscida, in due dei nostri casi si protrasse sotto forma di una continua traspirazione per una o più settimane dopo l'esordio febbrile. Fino a che adunque non avremo segni biologici più sicuri (la stessa leucopenia o all'incontro la leucocitosi si sono

dimostrate assai infide), dei quali del resto il medico pratico non potrà generalmente avvalersi, soltanto dai suesposti segni bisognerà orientarsi nel periodo esordiente. Sarà naturalmente tenuto calcolo del criterio dell'età, della stagione e di eventuali lievi ricorrenze epidemiche. Con tutto ciò gli errori diagnostici sono spesso inevitabili, cosa che spiega e giustifica la difficoltà di poter denunciare la malattia in questo stadio iniziale nei casi sporadici, mentre l'esperienza clinica dimostra che la sua contagiosità (del resto non esente da contestazioni!) dev'essere se non altro maggiore precisamente all'inizio della forma morbosa, cedendo del tutto nello stadio delle paralisi.

CONCLUSIONI.

1) Bisogna riconoscere che se la malattia di H.-M. coi suoi multiformi quadri clinici è fortunatamente presso di noi ben lungi dall'essere così diffusa e con decorrenze a focolai largamente epidemici come nei paesi scandinavi e massime nel Nord-America, non è per questo meno impressionante per la notevole frequenza e per i postumi spesso indelebili che inducono i poveri colpiti a trascinare un'esistenza grama, triste per tutta la vita. Noi ci riferiamo naturalmente ai casi accompagnati a reliquati paralitici persistenti, non potendo tener conto, per stabilire l'effettiva frequenza della malattia, dei casi a decorso abortivo, i quali anzi, secondo alcuni autori, ne rappresenterebbero la maggioranza indiagnosticabile e perciò più propizia alla diffusione del contagio.

2) Una statistica approssimativamente esatta del numero dei colpiti presso noi è perciò impossibile, sia per quest'ultimo motivo e sia perchè fino al recente R. Decreto del 15 ottobre 1923 la malattia non era contemplata nel novero di quelle a denuncia obbligatoria anche trattandosi di casi solo sospetti.

3) Le difficoltà diagnostiche spesso non indifferenti e talvolta addirittura insormontabili, come emerge da tutta l'esposizione clinica, per caratterizzare all'esordio una determinata forma morbosa come malattia di H.-M. e per denunciarla in tempo, secondo l'obbligo imposto da tale decreto-legge, non potranno condurre a raggiungere appieno l'intento di venire meglio a conoscenza (allo scopo di un'opportuna e possibile profilassi) della effettiva diffusione e frequenza del morbo presso noi in Italia, in quanto manca fino ad oggi un metodo batteriologico o biologico rapido e sicuro per svelare i portatori non malati. Cosicchè la diagnosi dei primi casi per circoscrivere un'epidemia al suo esordio, è affidata ancora oggidì, come segnalano Belfanti e Valagussa, esclusivamente alla chiaroveggenza clinica del medico pratico.

4) Peraltro anche gl'imperfetti dati che già possediamo esortano a reclamare una sempre maggiore, vigile osservanza delle autorità tutorie della pubblica salute per limitare con le più opportune misure di isolamento e di profilassi la diffusione di questa malattia che predilige la piccola infanzia, non aggredendo soltanto gli esseri deboli, tarati per sifilide, tubercolosi, ecc., ma con larga partecipazione bambini precedentemente sani, floridi, robusti e persino di una non comune bellezza fisica, deformandoli permanentemente e schiantandoli come per una folgore improvvisamente su di essi abbattutasi.

5) A prescindere pertanto dalle misure profilattiche, le quali, al dire di

Browning W., sarebbero riuscite del tutto vane nell'ultima epidemia americana del 1916, nonostante la loro vastità e severità, i progressi realizzati in questi ultimi anni massime dalla radioterapia del midollo spinale associata alla diatermia (metodo Bordier) nel trattamento precoce della malattia per limitare i postumi paralitici gravi, così pure dalla ginnastica medica e dalla meccano-terapia e infine dal trattamento ortopedico con gli adatti apparecchi e con la chirurgia ortopedica nella cura di tali postumi, impone un più esatto riconoscimento e controllo della malattia all'esordio, e, data la necessità di cure spesso della durata di vari anni, esigerebbe l'istituzione di speciali stabilimenti sanitari dotati di tutto il materiale occorrente e di un personale particolarmente e tecnicamente istruito e nei quali non si tralasci l'educazione morale ed intellettuale e di addestramento a speciali occupazioni, a seconda delle attitudini, di tali soggetti (ciò che non è possibile in una prolungata loro ospitalizzazione). Chiuderemo perciò trascrivendo e sottoscrivendoci alle recenti considerazioni in proposito di Nobécourt P. e Duhem P.:

«Per le sue conseguenze la paralisi infantile è una malattia temibile. Per la sua frequenza rientra nel quadro delle malattie sociali. Troppo numerosi sono i soggetti che ne vengono colpiti e che trascinano un'esistenza lamentevole per sè stessi e per gli altri, che costituiscono un peso per la loro famiglia e per la collettività. Molti di tali soggetti convenientemente curati potrebbero essere ricuperati, messi in condizione di trascinare un'esistenza press'a poco normale e di guadagnarsi la vita. Fin'oggi nulla fu fatto per migliorare la loro sorte. Bisogna riparare a questo oblìo, è una questione umanitaria e di interesse generale. Il problema del trattamento dei bambini colpiti da paralisi spinale non è d'altronde che un caso particolare del problema della cura e dell'assistenza degli *infermi nella motilità*.

Parma, 4 giugno 1925.

LETTERATURA RECENTE CONSULTATA.

Aycock W. L. ed Eaton P. Americ. Journ. of hyg., n. 6, 1924.
Belfanti S. e Valagussa F. *Poliomielite anteriore acuta.* Roma, 1917, e Riv. Ospital., n. 2-3, 1919.
Bergamini M. Archives de médecine des enfants, n. 9, 1923.
Browning W. Long Island Med. Journal, n. 8, 1922.
Cannarsa F. La Pediatria, fasc. IV, 1924.
Cannata S. Ibid., fasc. VIII, 1919.
De Benedetti L. La Clinica Pediatrica, n. 1, 1924.
Donetti E. La Riforma medica, n. 50, 1920.
Gioseffi M. Ibid., n. 35, 1924.
Jemma R. La Pediatria, fasc. I, 1924.
Morquio L. Arch. lat.-americ. de pediatria, n. 12, 1922.
Nobécourt P. e Duhem P. La Presse médicale, n. 19, 1924.
Pagani-Cesa A. La Clinica Pediatrica, n. 10, 1923.
Simonini R. Bollettino Soc. Med.-Chir. di Modena, pag. 43, 1922; La Clinica Pediatrica, n. 1, 1922.
Id. Giornale del Medico pratico, n. 2-3, 1924.
Id. La Clinica Pediatrica, n. 10, 1924.
Valagussa F. *Consultazioni di clinica, dietetica e terapia infantile*, 3ª ediz., 1922.
Wernstedt W. Klinische Wochenschrift, n. 12, 1924.
Id. Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde, 25, u. 26 Bd., 1924.
Inoltre: *Trattati di Pediatria* di O. Cozzolino, 3ª ediz., vol. II, p. 317, 1922, e di Pfaundler-Schlossmann, 3ª ediz., vol. II, p. 442, 1923; di *Medicina interna*, di Staehelin e Mohr, 1ª ediz., traduz. it., vol. I, parte I, 1913.

III.

MANICOMIO DELL'OSSERVANZA - IMOLA.
Direttore: dott. L. FIGNA

Alterazioni del fegato
e patogenesi delle sindromi amiostatiche postencefalitiche. (1)

Dott. ALDO GRAZIANI, medico primario.

La patogenesi delle sindromi amiostatiche postencefalitiche presenta, ancora oggi, molte incertezze ed oscurità. L'opinione che le considera come il prolungamento cronico del processo infiammatorio dei centri nervosi, dovuto allo stesso virus encefalitico, sembra non trovare conforto in quei reperti istopatologici, sempre più numerosi, i quali mostrano che in molti casi di sindromi postencefalitiche, specialmente se avanzati, non esistono più o quasi più processi infiammatori in atto. Manca inoltre una dimostrazione convincente della persistenza del virus encefalitico attivo nel cervello, nelle forme croniche a decorso molto prolungato (al massino sino a 6 mesi, in un caso di Harvier e Levaditi). Anche secondo M.lle Lévy nessun criterio anatomo-patologico od umorale permette di affermare nelle encefaliti croniche la persistenza di virus e di distinguere forme prolungate da esiti.

Il caso, pubblicato da Alajouanine, di un giovane che, degendo in ospedale fra due postencefalitici parkinsoniani, fu colto da un'encefalite acuta tipo letargico, non ha il valore dimostrativo di esperimento che l'A. gli attribuisce, perchè, date le lacune che ancora esistono nelle conoscenze sul virus encefalitico, la probabilità di portatori sani di esso e di un suo saprofitismo abituale, non si può con sicurezza affermare che proprio soltanto da uno dei vicini di letto quel giovane avesse potuto assumere il contagio; ed anche ammesso questo, la presenza del virus nelle fauci e nella saliva di parkinsoniani non dimostrerebbe in modo assoluto ch'esso debba trovarsi altresì nei loro centri nervosi.

Resta pure da chiarire in modo esauriente la formazione di sindromi amiostatiche gravi in soggetti nei quali la fase iniziale, acuta, dell'E. E. fu così lieve da passare talora quasi inosservata; ed il fatto che in non pochi casi fra l'inizio acuto dell'E. E. e l'installarsi progressivo dei sintomi amiostatici intercorre un periodo, perfino di molti mesi, di apparente sosta della malattia.

D'altra parte la teoria del Tarozzi, di una « abiosi » delle cellule nervose come postumo di un processo tossinico di origine extracerebrale (polmonare), se si accorda bene con quei reperti istopatologici che dimostrano l'assenza di fatti infiammatori nei centri nervosi, ha il suo tallone d'Achille nella premessa di un processo tossinico anzichè tossinfettivo, la quale urta contro gravi obbiezioni. Nè spiega quei casi di encefalite cronica che hanno

(1) Comunicazione fatta alla Società medico-chirurgica della Romagna, nella seduta del 7 marzo 1925.

origine da forme acute larvate o che si sviluppano a poussées, con alternative di apparenti miglioramenti e di peggioramenti o riacutizzazioni, che fanno pensare all'esaltarsi dell'attività di un virus sempre insidiante. Questa tuttavia non è l'unica spiegazione che si potrebbe dare del fatto, potendosi anche pensare che il processo encefalitico si vada aggravando o possa riaccendersi per altre cause, diverse dal virus encefalitico e magari d'origine extracerebrale.

In tale ordine di idee è da porsi la tendenza ad assegnare una speciale importanza, nella patogenesi delle sindromi amiostatiche postencefalitiche, alle alterazioni del fegato ed alla conseguente insufficienza funzionale epatica.

I primi a richiamare l'attenzione sullo stato funzionale del fegato nelle sindromi postencefalitiche furono Stern e Meyer-Bisch, i quali tuttavia, pur avendo trovato che in esse frequentemente si osservano segni di insufficienza epatica, sono riservatissimi nel concludere sul valore patogenetico di tale fatto; e con essi altri autori, come fra poco vedremo.

Invece Buscaino assegna grande importanza alle lesioni epatiche nelle sindromi amiostatiche postencefalitiche (che egli, del resto, patogeneticamente accosta alle non-postencefalitiche); non però nel senso che un'alterazione epatica primitiva sia la causa delle alterazioni nervose o viceversa, ma ammettendo che fegato e cervello siano parallelamente lesi da speciali amine tossiche d'origine intestinale; sicchè le sindromi amiostatiche non sarebbero nè « forme croniche » d'un processo encefalitico infettivo, nè « postumi » delle lesioni cerebrali iniziali, ma « complicazioni » degenerative del tessuto nervoso, dovute alla presenza in circolo delle dette amine abnormi.

Prima di discutere il significato ed il valore delle lesioni epatiche nella patogenesi delle sindromi amiostatiche postencefalitiche è necessario stabilire con esattezza i fatti; precisare cioè anzitutto se realmente sussista il dato che nei postencefalitici si presentino con particolare frequenza ed intensità alterazioni funzionali od anatomiche del fegato. Ricordo qui, brevemente, tutte le osservazioni che in proposito ho potuto raccogliere dalla letteratura e che non sono numerose.

A) *Sintomi di insufficienza epatica.* — Boenheim nelle encefaliti postgrippali, in tutti i casi esaminati precocemente, potè dimostrare aumento di *urobilinogeno,* che però in alcuni casi scomparve dopo pochi giorni.

Bostroem in due casi di encefalite acuta trovò *urobilinogenuria* in un caso, nell'altro no.

Stern e Meyer-Bisch in dieci encefalitici cronici (in parte forme amiostatiche, in parte no) trovarono *urobilinuria;* trovarono inoltre contenuto di *solfo urinario* assolutamente e relativamente alto in tutti i casi esaminati (5) ed in questi pure *levulosuria alimentare, iperglicemia,* positività della prova di Filinski.

Gottschalk e v. Hösslin invece, in 7 casi di encefalite epidemica cronica trovarono sempre negativa la prova della *levulosuria alimentare;* una volta debolmente positiva ed una volta dubbia l'*emoclasia alimentare* di Widal.

Schittenhelm in un caso di sindrome amiostatica molto complesso e particolare osservò *levulosuria* e *galattosuria* sperimentale, aumentato il tasso dell'ammoniaca e degli aminoacidi nell'orina; *bilirubinemia.*

Leyser esaminando la funzionalità epatica in 74 casi di diverse malattie nervose e mentali (in 34 di essi per mezzo della prova dell'*emoclasia* di Widal della ricerca dell'*urobilina* e dell'*urobilinogeno;* negli altri 40 soltanto con l'*urobilinuria*) trovò indizii, spesso lievi, di insufficienza epatica: 3 volte su 8 casi di sindrome striale (dei quali 4 erano forme encefalitiche, una acuta e 3 croniche parkinsoniane; e in queste si ebbe urobilinogenuria dubbia nel

caso acuto e in uno dei cronici, Widal positivo in un caso cronico); 2 volte su 4 casi di alcoolismo; 2 su 5 di epilessia; 4 volte su 13 casi di psicosi degenerative; 3 su 15 di demenza precoce. Risultato, secondo l'A. stesso, sopratutto negativo, in quanto dimostra la possibilità di lesioni epatiche in quasi tutte le malattie nervose e psichiche.

Simili a questi sono i risultati di Jakobi il quale, usando la prova della *galattosuria alimentare* in 39 casi diversi (5 melanconici, 2 maniaci, 3 isterici, 5 dementi precoci, 3 dementi paranoici, 2 presbiofrenici, 3 epilettici, 4 paralitici progressivi, 12 postencefalitici) riscontrò esito nettamente positivo soltanto in un caso di paralisi progressiva ed uno di sindrome strio-lenticolare postencefalitica; dubbio in parecchi casi delle diverse forme, tantochè, egli dice, i casi di sindrome strio-lenticolare non si differenziano quasi dalle altre forme morbose.

Matzdorff e Strathausen osservarono emoclasia digestiva in un caso di rigidità postencefalitica; così pure Stahl in un caso.

Vizioli in un caso di sindrome lenticolare probabilmente post-encefalitica non rilevò alcun segno di insufficienza epatica.

Ottonello in 10 casi di sindromi amiostatiche postencefalitiche, usando parecchie prove della funzionalità epatica, trovò che in tutti i casi una o più delle prove ebbero esito positivo. Inoltre in 6 casi il fegato era aumentato di volume, in uno diminuito e in un altro esisteva tinta subitterica della cute.

Meyer A. asserisce che in una serie di postencefalitici adulti (non precisa il numero) non riscontrò segni di alterazione del fegato che in modo isolato e rapidamente transitorio. Nei bambini le ricerche ebbero esito positivo 5 volte su 14 casi. Rileva inoltre l'A. che in tutti i casi era caratteristica la grande mutevolezza del reperto nello stesso soggetto.

Runge e Hagemann infine, studiarono 9 casi di sindrome amiostatica postencefalitica usando per ciascun caso parecchie prove della funzionalità epatica, altri 6 casi simili con ricerche più parziali e 7 casi di encefalite epidemica recente. In ogni caso una almeno delle prove di insufficenza funzionale riuscì positiva; ma nella maggioranza dei casi, dicono gli AA., si può concludere soltanto per una lieve alterazione della funzione epatica. Anche nei 7 casi di E. E. acuta trovarono segni di alterazione funzionale del fegato.

B) *Reperti anatomici ed istologici del fegato* (1). — Harris in un caso di encefalite epidemica gravissima, rapidamente mortale dopo 20 giorni di malattia, trovò necrosi del parenchima epatico attorno ad alcuni vasi interlobari; Rossi in un caso di parkinsonismo postencefalitico (morte dopo 3 anni e mezzo di malattia), cirrosi epatica del tipo malattia di Wilson; Buscaino in 2 casi, l'uno di sindrome parkinsonsimile postencefalitica (morte dopo 20 mesi di malattia) l'altro di sindrome protratta non amiostatica di encefalite epidemica (morte improvvisa dopo 6 mesi di malattia) fatti di colliquazione del parenchima epatico, con aumento delle fibre connettive; Westphal-Sioli in una sindrome post-encefalitica con caratteri della pseudosclerosi, cirrosi epatica; Kleine in una sindrome amiostatica complessa, postgrippale, con anello corneale di Fleischer, cirrosi epatica di alto grado e alterazioni delle cellule epatiche; Rizzo in un caso di E. E. acuta, rapidamente mortale, rarefazione colliquativa parenchimale a chiazze; in 2 casi di sindrome parkinsoniana postencefalitica (durata rispettiva della malattia 32 e 36 mesi) rarefazione colliquativa del parenchima epatico e focolai di accentuata iperplasia connettivale, in massima parte iniziale.

D'altro canto Bellavitis in un caso di parkinsonismo postencefalitico (morte dopo 18 mesi) nulla trovò di notevole nel fegato, anche all'esame istologico; Bostroem in 2 casi acuti di E. E. trovò il fegato macroscopicamente ed istologicamente senza alterazioni speciali; D'Antona e Vegni in un caso di E. E. cronica (morte dopo 13 mesi) fegato di volume normale, con parenchima

(1) Per le forme acute di E. E. si potrebbe aggiungere che Luzzatto e Rietti, all'esame anatomo-patologico di 5 soggetti venuti rapidamente a morte, riscontrarono in 3 di essi una lieve cirrosi periportale o bivenosa e negli altri due non altro che congestione diffusa del fegato (soltanto nel caso a più lungo decorso, 2 mesi, degenerazione grassa).

diminuito di consistenza e che presentava soltanto segni di una leggera stasi incipiente (esame macroscopico); Meggendorfer in un caso di sindrome parkinsoniana postencefalitica (morte dopo 4 anni) fegato di grandezza e peso normale, con superficie liscia e al taglio di aspetto normale; Vegni, in un caso di sindrome parkinsoniana postencefalitica (morte dopo 24 mesi), fegato e milza di forma e volume normali e senza alterazioni macroscopiche apprezzabili; Verga e Uluhogian in 2 casi di sindrome postencefalitica (morte rispettivamente dopo 27 e 31 mesi) fegato di forma e volume normale, congesto al centro dei lobuli; De Lisi in 2 casi di parkinsonismo postencefalitico fegato e milza ipertrofici; ma ambedue i malati erano dei malarici cronici ed anche il reperto istologico mostrò il carattere delle alterazioni malariche.

Riassumendo, dalle prove della funzionalità epatica eseguite in circa 75 casi di sindromi postencefalitiche, in massima parte amiostatiche, risulta che in 42 di essi si riscontrarono segni più o meno chiari di insufficienza epatica, mentre negli altri 33 le prove fatte ebbero esito normale.

Le osservazioni anatomo-istologiche del fegato in sindromi postencefalitiche (esclusi quindi i casi di E. E. acuta) sommerebbero a 15, dai quali si devono togliere i due casi di De Lisi (inutilizzabili perchè in soggetti malarici) e forse il caso di Westphal-Sioli, di diagnosi dubbia. Dei rimanenti 12 casi, in 6 si rinvennero alterazioni più o meno gravi del parenchima epatico, con più o meno accentuata cirrosi; negli altri 6 il fegato non presentava alterazioni apprezzabili.

Dunque il dato di fatto che scaturisce dalle osservazioni finora note è questo: che nelle sindromi amiostatiche postencefalitiche segni di insufficienza funzionale o alterazioni anatomiche del fegato furono riscontrate nella metà circa dei casi.

Conviene aggiungere però che i casi di sindrome postencefalitica finora sottoposti ad un accurato esame del fegato sono assai pochi in confronto del numero certamente grandissimo di queste forme e che i risultati potrebbero notevolmente spostarsi con l'estendersi delle ricerche (1).

Perciò avendo avuto occasione di seguire a lungo, nel nostro Manicomio, alcuni casi di sindrome postencefalitica, ho voluto portare un contributo a questo argomento studiando in essi le condizioni del fegato. In 11 casi fu fatto l'esame della funzione epatica in vita; in 3 casi potè essere fatto l'esame anatomo-istologico del fegato (uno solo di questi era già stato esaminato in vita).

A) *Prove della funzionalità epatica.* — Nella scelta delle prove per la funzionalità epatica, tenuto conto delle critiche che sono state mosse a ciascuno dei numerosissimi metodi proposti, ho dato la preferenza ai più semplici e che hanno un valore pratico abbastanza generalmente riconosciuto: ricerca nell'urina dell'urobilinogeno, urobilina, pigmenti biliari ed acidi biliari, per la funzione biligenetica; prova della glicosuria e levulosuria alimentare, per la funzione glicogenetica; prova della emoclasia digestiva per quella proteopessica; inoltre, come saggi generici, la prova del salicilato di sodio (di Roch e Schiff) e quella del miele di Filinski.

La presenza di urobilina od urobilinogeno nell'orina, nonostante le incertezze tuttora esistenti sulla bilinogenesi, è considerata dalla maggioranza degli

(1) Ricordo che ricerche sulla funzionalità epatica fatte nella *Paralisis agitans* hanno dato resultati similmente discordi. Dresel e Lewy nella maggioranza dei loro casi hanno trovato segni di insufficienza epatica (in 13 casi sempre positiva la prova di Widal e in 8 su 10 iperglicemia sperimentale); invece hanno ottenuto risultati in complesso negativi Fraenkel, Stahl, Matzdorff.

autori come un buon reattivo per l'alterazione della funzione epatica (essa rappresenta il più fine reattivo di tale alterazione secondo Fischler e Krehl), quando non esistano speciali condizioni, che nei casi miei potevansi facilmente escludere. Anche nei soggetti normali, secondo alcuni (e Salèn ha di recente insistito su questo fatto), piccole quantità di urobilina possono riscontrarsi nell'urina totale e l'eliminazione dell'urobilina avviene a poussées, con oscillazioni molto notevoli da un esame all'altro e che sembrano in rapporto specialmente coi pasti. Perciò io esaminai l'urina dei miei soggetti sempre il mattino, appena emessa, e ripetei l'esame un numero notevole di volte per ciascun soggetto (come reattivi usai quello della dimetilamidobenzaldeide, di Ehrlich per l'urobilinogeno, e quello di Schlesinger per l'urobilina).

Per gli acidi biliari usai la prova di Hay (sebbene anche ad essa siano state mosse gravi obbiezioni); per la glicosuria e la levolosuria alimentare usai gr. 150 di miele, sciolto in 300 gr. di caffè, somministrati a digiuno (il miele usato conteneva il 75 per cento di monosaccaridi, quindi 150 gr. equivalevano a circa 105 gr. di una miscela di glucosio e levulosio). Ricorsi al miele per potere così nello stesso tempo eseguire la prova di Filinski (aumento dell'urobilinogeno in seguito a somministrazione di miele). La prova di Widal l'ho voluta applicare, nonostante la quasi completa svalutazione di essa, perchè era stata già usata in molti dei casi sopra riferiti.

Superfluo aggiungere che per ogni esame di orina ricercai la presenza di albumina e di glucosio spontaneo; e che per ogni soggetto feci gli abituali esami fisici del fegato.

I risultati delle mie ricerche sono esposti sinotticamente nella tabella I.

Le forme postencefalitiche presentate dai miei soggetti ebbero i caratteri di sindrome parkinsoniana più o meno accentuata e completa in 8 casi, in 2 dei quali associata alla caratteristica alterazione psichica del pervertimento del carattere, negli altri 6 a più o meno spiccata bradifrenia; in un caso la sindrome neuropatica si esplicò con lieve rigidità e crisi respiratorie, e in 2 casi esisteva soltanto pervertimento del carattere senza disturbi neurologici in atto.

Le prove di insufficenza epatica da me eseguite ebbero nel loro insieme, nella grande maggioranza dei pazienti, esito più frequentmente negativo, come risulta in modo ancora più evidente nella Tabella II, ove ho riassunto con un solo segno il risultato di ogni prova. Soltanto in un caso si riscontrò con una certa frequenza urobilinogenuria; in 5 su 11 si ebbe glicosuria alimentare, ma in grado lievissimo e in modo fugace; in 6 casi la prova col salicilato di sodio riuscì dubbia o leggermente positiva; soltanto in 2 fu debolmente positiva la prova di Filinski e pure solamente in 2 casi si osservò netta leucopenia digestiva con la prova di Widal.

Considerando poi questi risultati individualmente, si rileva bensì che per ciascun soggetto almeno una delle prove fatte ebbe esito positivo o dubbio; ma si deve aggiungere che soltanto in tre casi furono positive almeno 2 prove e in uno solo più di due; che in tutti la positività fu debole o incerta; che alcune delle prove positive sono di dubbio valore per l'insufficenza epatica (salicilato di sodio, prova di Filinski e di Widal) mentre uno dei saggi più valevoli, quello dell'urobilinogenuria, ha avuto esito positivo soltanto in un caso su 11.

Tutto questo porta, mi sembra, alla conclusione che nei soggetti da me esaminati non esistono nell'insieme segni sicuri di un'alterazione notevole della funzionalità epatica e che, anche nei casi ove ve n'è qualche indizio, l'insufficienza epatica appare di grado assai lieve.

TABELLA I.

	Durata del decorso	Forma clinica	Presenza nell'orina di albumina, zucchero, pigmenti biliari.	Urobilinogeno	Urobilina
1 Ball... Argia, di a. 29 accolta il 21-XI-1921	oltre 4 anni	Sindrome parkinsoniana.	no	Su 22 esani: R. dubbia 2 volte » negativa 20 »	Su 15 esami: R. sempre negativa
2 Pra... Maria, di a. 40 accolta il 19-XI-1920	quasi 6 anni	Sindrome parkinsoniana grave.	no	Su 24 esami: R. + 9 volte » + deb. 5 » » dubbia 2 » » negativa 8 »	Su 18 esami tracce 2 volte R. negativa 16 »
3 Gril... Gemma, di a. 14 accolta il 7-XII-1921	circa 5 anni	Rigidità con crisi respiratorie (miglioramento).	no	Su 22 esami: R. sempre negativa	Su 12 esami: R. sempre negativa
4 Pasq... Antonia, di a. 18 accolta il 3-V-1923	quasi 6 anni	Sindrome parkinsoniana (con emitremore).	no	Su 23 esami: R. + 2 volte » dubbia 5 » » negativa 16 »	Su 15 esami: R. sempre negativa
5 Gal... Maria, di a. 25 accolta l'8-IX-1924	circa 4 anni	Sindrome parkinsoniana grave.	no	Su 15 esami: R. dubbia 2 volte » negativa 13 »	Su 15 esami: R. dubbia 3 volte » negativa 12 »
6 Gabb... Leopoldo, di a. 26 accolto il 15-VII-1921	circa 4 anni e $^1/_2$.	Sindrome parkinsonian.	no	Su 25 esami: R. + 2 volte » tracce 5 » » negativa 18 »	Su 21 esami: R. sempre negativa
7 Montem... Carlo, di a. 13 accolto il 28-VII-1922	oltre 4 anni	Pervertim. del carattere.	no	Su 16 esami: R. debol. + 2 volte » dubbia 1 » » negativa 13 »	Su 15 esami: R. sempre negativa
8 Amad... Mario, di a. 15 accolto il 14-VI-1922	circa 4 anni	Pervertim. del carattere.	no	Su 28 esami: R. debol. + 2 volte » dubbia 2 » » negativa 24 »	Su 19 esami: R. sempre negativa
9 Mon... Cesare, di a. 16 accolto il 25-VI-1923	5 anni	Sindr. parkins. e pervert. del carattere.	no	Su 24 esami: R. + + 1 volta » tracce 7 » » negativa 16 »	Su 21 esami: R. deb. + 1 volta » negativa 20 »
10 Dam... Giovanni, di a. 21 accolto il 23-I-1924	oltre 6 anni	Sindr. parkins. e pervert. del carattere.	no	Su 24 esami: R. + 1 volta » negativa 23 »	Su 22 esami: R. deb. + 1 volta » negativa 21 »
11 Bened... Antonio, di a. 21 accolto il 26-V-1924	circa 3 anni	Sindr. parkins. lieve	no	Su 15 esami: R. sempre negativa	Su 15 esami: R. sempre negativa

Acidi biliari (prova di Hay)	Prova del salicilato di sodio.	Glicosuria e levulosuria alimentare.	Prova di Filinski	Prova di Widal	
Su 4 esami: R. sempre negat.	Tre prove: 2 negalive 1 dubbia	Tracce lievi e fugacissime di glucosio e levulosio.	Negativa	Prima = 10.300 Dopo 20′ = 10.000 » 40′ = 9.500 » 60′ = 11.000	Linfocitosi parallela alla leucopenia. Non abbassamen. della pres. sanguigna.
Su 4 esami: R. sempre negat.	Tre prove: 2 negative 1 dubbia	Lievi tracce di glucosio dopo la 1ª ora. non levulosio)	Dubbia	6.600 6.800 10.200 7.600	Non variazioni notevoli della formula leucocitaria, nè della pressione.
Su 4 esami: R. sempre negat.	Tre prove: 2 negative 1 dubbia	Lievi tracce di glucosio e levulosio dalla 3ª alla 6ª ora.	Negativa	10.700 10.500 11.600 12.800	Idem.
Su 5 esami: R. sempre negat.	Tre prove: 2 negative 1 deb. +	Tracce di glucosio alla 6ª ora. (non levulosio)	Negativa	6.200 5.500 6.100 6.600	Idem.
Su 5 esami: R. sempre negat.	—	Negativa	Negativa	16.000 15.000 13.200 17.400	Idem. (eosinofilia)
Su 7 esami: R. sempre negat.	Due prove: 1 negativa 1 tracce	Negativa	Negativa	6.600 6.300 7.200 6.800	Lieve spostamen. della formula verso la polinucleosi. — Lieve ipopress. al 40′.
Su 5 esami: R. sempre negat.	Due prove: tracce minime in ambedue.	—	—	11.700 8.900 10.100 11.000	Scarse oscillaz. della formula leucocitaria e della pressione.
Su 5 esami: R. sempre negat.	Una prova: tracce minime	Negativa	Negativa	8.600 8.400 8.900 10.700	Idem.
Su 6 esami: R. sempre negat.	Due prove: 1 debolmente + 1 tracce	Tracce minime di glucosio e levulosio alla 3ª ora.	Debolmente + (R. dell'urobil. alla 6ª e 9ª ora.)	5.200 4.700 6.500 6.100	Idem.
Su 6 esami: R. sempre negat.	Due prove; tracce minime in ambedue.	Negativa	Negativa	8.600 9.000 10.000 11.900	Idem.
Su 5 esami: R. sempre negat.	Una prova: tracce minime	Negativa	Debolmente + (R. dell'urobil. alla 6ª e 9ª ora.)	7.300 7.200 7.900 9.200	Idem.

TABELLA II.

	Urobilinogeno	Urobilina	Ac. biliari	Salicilato di sodio	Glicosuria alimentare	Filinski	Widal
1 Ball... Argia	0	0	0	0	debol. +	0	?
2 Pra... Maria	+	0	0	0	debol. +	?	0
3 Grill... Gemma	0	0	0	0	debol. +	0	0
4 Pasq... Antonia	0	0	0	0	debol. +	0	?
5 Gal... Maria	0	0	0	—	0	0	+
6 Gabb... Leopoldo . . .	0	0	0	?	0	0	0
7 Montem... Carlo	0	0	0	dubbiam. +	—	—	+
8 Amad... Mario	0	0	0	dubbiam. +	0	0	0
9 Mon... Cesare	0	0	0	debol. +	debol. +	debol. +	?
10 Dam... Giovanni . . .	0	0	0	dubbiam. +	0	0	0
11 Bened... Antonio . . .	0	0	0	?	0	debol. +	0

Credo interessante aggiungere che la malata Gril... Gemma, la quale nei numerosissimi esami fatti non presentò mai urobilinogenuria nè urobilinuria, avendo sofferto di tifo addominale, durante la fase acuta febbrile di questo, presentò costantemente spiccata l'una e l'altra reazione; le quali poi scomparvero di nuovo del tutto a guarigione compiuta della malattia intercorrente.

B) *Esami anatomo-istologici del fegato* (1). — *Osserv. I.* — Benv. Lina, di anni 21. E. E. nel dicembre 1919. Periodo acuto breve. Dopo qualche mese di « debolezza generale », progressivo formarsi di una sindrome parkinsoniana, con tremori, prevalenti a destra. In tali condizioni entra in Manicomio (24 febbraio 1921) per fenomeni psicopatici arieggianti la demenza precoce. Dai primi di gennaio 1922 progressivo deperimento fisico; negli ultimi due mesi di vita decubiti gravi con febbre alta. Morte il 10 maggio 1922 per setticemia da decubiti. (28 mesi dall'inizio della malattia).

Autopsia. — Del cervello si sta facendo lo studio istologico; per ora posso dire che il *locus niger* è quasi completamente distrutto. A carico del cuore, dei polmoni, dello stomaco e degli intestini, nulla di notevole all'infuori di una certa congestione. Milza piuttosto piccola, con capsula rugosa, polpa mediocremente abbondante. Reni notevolmente congesti. Tiroide piccola (gr. 8). Nulla di notevole macroscopicamente a carico delle altre ghiandole endocrine.

Fegato. — Piuttosto grande, con superficie liscia, consistenza normale, anche al taglio; superficie del taglio di aspetto e colorito pressochè normale, con segni di lievissima degenerazione grassa e di congestione vasale diffusa.

Reperto istologico (fissazioni in liquido di Müller più formolo, liquido di Gilson-Carazzi, liquido di Ciaccio; colorazioni con emateina-eosina, van Gieson, Sudan III, metodo di Mallory per il connettivo). Struttura lobulare normale perfettamente mantenuta. Le cellule epatiche tutte ben conservate nella loro forma e contorni; alcune presentano piccoli vacuoli (nei preparati dopo inclusione in paraffina), mentre presentano piccoli granuli colorati col Sudan III in sezioni al congelatore. Tali alterazioni sono evidenti più in alcune zone che in altre; ma in complesso lievi e limitate.

I vasi arteriosi e venosi non presentano fatti degni di nota; i capillari ap-

(1) I preparati istologici del fegato di questi tre casi furono gentilmente esaminati dal prof. dott. GHERARDO FORNI, dell'Università di Bologna, che ringrazio del cortese aiuto.

paiono diffusamente piuttosto congesti e qua e là un po' dilatati. Nulla a carico dei canalicoli biliari.

In nessun punto si notano segni di ipertrofia connettivale.

Riassumendo: fatti di lievissima degenerazione grassa e un discreto grado di congestione sanguigna diffusa.

Osservaz. II. — Mazz. Domenica, di anni 48. « Spagnola » nel dicembre 1919; poi qualche settimana di sonnolenza con disturbi della vista e forti dolori alle braccia e alle gambe. In seguito lentamente si è stabilito il quadro della sindrome parkinsoniana che essa presenta tipico al momento del suo ingresso in Manicomio (21 febbraio 1922). Qui ha presentato un accesso convulsivo epilettiforme il 7 marzo 1922 ed un secondo l'11 marzo 1923. Il 4 luglio 1923 viene colta improvvisamente da forte cefalea con accentuazione della rigidità generale in opistotono; il giorno seguente sudorazione profusa, febbre, senso di soffocazione, difficoltà di deglutizione; per aggravamento di tutti questi sintomi (febbre fino a 39,5) l'a. muore il mattino del 7 luglio (3 anni e 6 mesi dall'inizio della malattia).

Autopsia. — (Il cervello sarà studiato istologicamente). Il cuore presenta ispessimento e granulazioni marginali di alcune valvole. Forti aderenze pleuriche di antica data bilateralmente, ma più a sinistra; polmone sinistro in parte atelettasico. Milza fortemente aderente per fatti di perisplenite; di grandezza normale, consistenza molle, polpa abbondante. Reni congesti, con sostanza corticale rigonfia e torbida. Nulla di notevole allo stomaco intestini e ghiandole endocrine, all'esame macroscopico.

Fegato. — Grandezza normale. Notevoli aderenze epato-diaframmatiche (periepatite). Consistenza normale. Superficie del taglio color foglia morta con un certo grado di congestione vasale.

Reperto istologico. — (Fissazioni e colorazioni come nel caso precedente). Struttura lobulare integra. Tutte le cellule epatiche normali per forma e contorno, bene colorabili nel nucleo e protoplasma. Moltissime di esse presentano, specialmente in alcune zone, un numero maggiore o minore di vacuoli, nei preparati inclusi in paraffina, e rispettivamente di granuli o zollette colorabili col Sudan III nei preparati di sezioni al congelatore, in maggioranza però piccoli e occupanti soltanto una parte del corpo cellulare.

I vasi venosi perilobulari e centrali sono più o meno ripieni di sangue; i capillari diffusamente congesti, e qua e là anche dilatati.

Nessun segno di ipertrofia connettivale, all'infuori di qualche travata piuttosto grossa di connettivo proveniente dalla capsula del Glisson ed evidentemente in rapporto con la periepatite.

Riassumendo: degenerazione grassa di grado mediocre e notevole stasi capillare.

Osservaz. III — Dam. Giovanni, di anni 21 (è il N. 10 dei malati dei quali fu esaminata in vita la funzione epatica). Gravissima broncopolmonite da influenza nel dicembre 1918, con febbre alta, insonnia, agitazione e delirio. Lentamente ristabilitosi, in seguito presentò progressiva astenia muscolare, impaccio e rigidità di movimenti, alterazioni psichiche, fino allo stabilirsi del quadro di parkinsonismo con pervertimento del carattere, evidente al suo ingresso nel Manicomio (23 gennaio 1924).

Il 20 gennaio 1925, alle ore 5, il Dam., che in antecedenza non aveva dato segni apparenti di malattia fisica, all'infuori di un certo grado di deperimento, fu trovato dall'infermiere bocconi nel letto, col viso immerso nel sangue, proveniente da una emottisi che avendo colto il malato nel sonno e bocconi ne determinò la soffocazione.

Autopsia. — In tutti gli organi e specialmente nel cervello, polmoni e reni, intensa congestione vasale. I polmoni sono addirittura di colore rosso vinoso cupo. Il polmone destro presenta forti e diffuse aderenze pleuriche; un tubercolo calcificato, della grandezza di un cece, alla superficie anteriore del lobo medio, ed una piccola ulcerazione, in prossimità di un piccolo bronco, nel lobo superiore.

La milza pesa gr. 180, ha capsula liscia e polpa discretamente abbondante. Null'altro da segnalare a carico dei rimanenti visceri.

Fegato. — Pesa gr. 1350. Forma e aspetto esteriori normali; capsula liscia, lucente; consistenza al taglio normale; aspetto e colorito della superficie del taglio pure normale, all'infuori di un intenso grado di congestione.

Reperto istologico (stesse fissazioni e colorazioni dei casi precedenti). — Anche in questo fegato risulta benissimo conservata la struttura lobulare e la disposizione seriata degli elementi cellulari. Il protoplasma è in molte cellule chiaro e in parte scolorato, da far pensare ad una degenerazione idropica o vacuolare; ma il nucleo è ben colorato e di aspetto normale, e il contorno delle cellule così netto, che non si può pensare che ad un processo degenerativo molto lieve. Inoltre i preparati colorati col Sudan III dal congelatore mostrano una infiltrazione adiposa di ben poco superiore al normale.

Esiste notevole stasi capillare, che parte prevalentemente dalla vena centrale ed in alcune zone è molto intensa, tanto da dilatare fortemente i vasi fra le trabecole cellulari, i cui elementi sono qua e là compressi e schiacciati.

Nulla a carico del connettivo. In complesso dunque soltanto una modicissima degenerazione grassa ed una forte stasi sanguigna di recente data, l'uno e l'altro fatto perfettamente spiegabili e con la tubercolosi del soggetto e con il genere della morte.

I reperti istologici del fegato in questi tre casi non dimostrano dunque, nel loro insieme, l'esistenza di speciali e gravi alterazioni della ghiandola epatica.

Infatti, nel primo caso non constatiamo che una lievissima degenerazione grassa, perfettamente spiegata da due mesi di stato febbrile setticemico che precedettero la morte; si può quindi presumere che prima di questa complicanza acuta il fegato fosse in condizioni normali. Nel secondo caso riscontrammo segni di una più accentuata degenerazione adiposa; ma si tratta di una donna quasi cinquantenne, che presenta tracce evidenti di pregressi fatti tubercolari, il che mentre dà ragione delle lesioni epatiche, induce a considerarle indipendenti dall'E. E. per se stessa. Nel terzo caso infine il fatto più notevole è la forte congestione capillare, in evidente rapporto con la morte per soffocazione.

L'insieme delle mie ricerche porta dunque alla conclusione che, nella maggioranza dei casi di sindrome amiostatica postencefalitica esaminati, non risultano fatti notevoli di alterazione del fegato. Tali risultati abbassano perciò la proporzione delle forme postencefalitiche con lesioni epatiche.

Ma poichè tuttavia un certo numero di tali casi è stato osservato, è da discutersi quale sia il significato e l'importanza patogenetica delle alterazioni epatiche nelle sindromi postencefalitiche. È evidente in molti Autori la tendenza a lasciarsi guidare dalle analogie fra le sindromi amiostatiche postencefalitiche e le sindromi di degenerazione epato-lenticolare del tipo della pseudosclerosi o della malattia di Wilson; la presenza di lesioni epatiche nelle sindromi postencefalitiche sarebbe una prova di più di tale affinità.

Del resto anche per le sindromi di degenerazione epato-lenticolare le opinioni sul significato patogenetico della lesione epatica sono tutt'altro che concordi: accanto ad AA. che considerano l'alterazione del fegato un fatto primitivo, *causa* della lesione cerebrale (Wilson, Bostroem, Oppenheim) ne troviamo altri non favorevoli a questo concetto (Boenheim, Nayrac, Leyser) o che ammettono che le due lesioni, epatica e cerebrale, sono coordinate e dipendenti da una causa comune (Kassirer, Leyser, Schütte).

Senza entrare qui nella complessa questione dei rapporti tra fegato e sistema nervoso in genere e sistema strio-pallidale in ispecie, si può dire che l'unica conclusione fondata, cui si può giungere attraverso lo studio critico dei fatti, è che questi nuclei sembrano presentare una speciale sensibilità di

fronte a certi tossici ed in alcuni casi una notevole disposizione ad essere colpiti insieme col fegato.

Per le sindromi amiostatiche postencefalitiche possono similmente affacciarsi tre ipotesi principali: la lesione epatica è *primitiva* (causa delle alterazioni nervose) oppure *secondaria* (dipendente dalle lesioni nervose) ovvero *coordinata* o semplicemente concomitante a quelle dei centri nervosi (l'una e l'altra dipendenti dalla stessa causa prima o da cause diverse accidentalmente associate).

Che l'alterazione epatica possa considerarsi come primitiva in confronto della encefalite acuta iniziale è stato ammesso, che io sappia, soltanto da Silberstein, il quale pensa che l'encefalite epidemica sia dovuta ad una particolare condizione discrasica dell'organismo, per insufficienza epatica, capace di esaltare ad attività patogena germi saprofiti del cavo naso-faringeo. Ma tale ipotesi non ha per ora alcun suffragio di osservazioni obbiettive ed anzi il fatto che l'E. E. colpisce prevalentemente individui giovani, in buone condizioni di salute, fa ritenere poco probabile la preesistenza in essi di lesioni epatiche.

Invece nulla si oppone ad ammettere che durante il periodo acuto dell'E. E. possano con una certa frequenza prodursi alterazioni, almeno funzionali, del fegato; così come può accadere per quasi ogni malattia tossinfettiva. Che il fatto realmente sussista lo provano le osservazioni su ricordate di Bönheim, Harris, Rizzo, Runge e Hagemann. Ma sembra che queste lesioni epatiche del periodo acuto abbiano tendenza a rapidamente regredire; persistendo, esse sarebbero da considerarsi secondarie rispetto alla E. E. acuta, ma primitive, cronologicamente, rispetto alle alterazioni cerebrali che dànno la sindrome amiostatica.

Ma possono le alterazioni epatiche che furono osservate nelle sindromi postencefalitiche, anche a distanza di anni dall'inizio acuto della malattia, considerarsi come la continuazione di tali iniziali lesioni acute della ghiandola epatica? La cosa può sembrare dubbia. Quale sarebbe la causa che mantiene le lesioni epatiche, se il virus encefalitico si attenua o scompare dopo qualche tempo dal periodo acuto? Se invece se ne ammette la persistenza nei centri nervosi, si potrebbe bensì ricondurre la lesione epatica delle forme croniche al persistere di una causa tossinfettiva, ma quale bisogno vi sarebbe allora di invocare l'intervento di veleni epatogeni per la formazione delle lesioni nervose?

Non è invece improbabile che le lesioni epatiche siano in parecchi individui dovute a speciali condizioni organiche, diverse caso per caso, ma del tutto indipendenti dalla encefalite e dai suoi postumi nervosi. Ad es., nei miei tre casi con esame anatomico le lievi alterazioni riscontrate nel fegato erano nel primo caso quasi certamente dovute al processo di infezione da decubiti, e negli altri due trovano una sufficiente e plausibile spiegazione nei fatti di tubercolosi pregressa o in atto riscontrati all'autopsia. Può darsi che anche in altri, dei casi riferiti nella letteratura, una indagine accurata mettesse in evidenza condizioni organiche individuali (tubercolosi, alcoolismo, sifilide, intossicazioni croniche, ecc.) capaci di spiegare le alterazioni del fegato.

O vuolsi invece ammettere che le lesioni epatiche siano *dipendenti* dalle lesioni dei centri nervosi extra-piramidali? È acquisito dagli studi più recenti

(Karplus e Kreidl, Dresel, Lewy, Aschner e Leschke, Isenschmidt e Schnitzler, Camus e Roussy) che nel mesencefalo, ed in particolar modo nelle formazioni ipotalamiche, esistano centri vegetativi regolatori di importanti funzioni del ricambio organico e specialmente di quello degli zuccheri, dei grassi e della secrezione acquosa. È noto che secondo alcuni dei detti Autori le sindromi cosidette ipofisarie dipenderebbero da lesioni del *tuber cinereum* e che in tale senso appunto essi interpretano quei casi di polisarcia e diabete insipido osservati come postumi di encefalite epidemica. Si può quindi ritenere verosimile che lesioni dei centri mesencefalici possano dare ragione di alterazioni del ricambio zuccherino e che tale possa essere il fondamento delle glicosurie sperimentali riscontrate in alcuni amiostatici postencefalitici; glicosurie le quali in tal caso non sarebbero espressione diretta di insufficenza e di lesione epatica, ma avrebbero una origine più lontana ed un meccanismo più complesso.

Ma nessuna prova sicura abbiamo finora che lesioni dei centri mesencefalici o di altri centri nervosi possano direttamente agire sul fegato in modo da provocare in esso alterazioni organiche. Tutti gli AA. che hanno discussa la possibilità di tale evenienza, l'hanno esclusa. Bönheim invero ritiene che i suoi casi di encefalite acuta con segni di insufficenza epatica dimostrino che per alterazioni acute del cervello si possono osservare lesioni grossolane del fegato, le quali rapidamente si formano e rapidamente possono regredire. A me sembra però che tale dimostrazione sia tutt'altro che evidente e propendo a ritenere, come già dissi, che le lesioni acute del fegato osservate nella fase iniziale dell'E. E. dipendano piuttosto dall'azione della causa tossinfettiva sul fegato.

Ma quale che sia la causa della lesione epatica, e quando essa sia primitiva rispetto alla formazione dei sintomi amiostatici, può essere altresì ritenuta *causa* di essi? Parecchi degli AA. che pure hanno osservato alterazioni epatiche nelle sindromi amiostatiche postencefalitiche (Stern e Meyer-Bisch, Leyser, Runge e Hagemann) ritengono per lo meno assai dubbio che la deficienza del filtro epatico ed il conseguente passaggio di sostanze tossiche in circolo sia la principale causa dell'encefalite cronica.

Invero nessun solido argomento, di quelli finora noti, sta a favore dell'importanza patogenetica dell'insufficenza epatica per le lesioni dei centri nervosi extrapiramidali. A favore fu bensì invocata la possibilità di produrre encefaliti per l'esclusione della funzione del fegato o per avvelenamento con guanidina (Fuchs, Rosenthal). Ma le ricerche posteriori di Kirschbaum, che studiò l'effetto sul sistema nervoso di diverse forme di insufficenza del fegato, spontanee e sperimentali (atrofia giallo acuta del fegato, legatura dell'arteria epatica, fistola di Eck, avvelenamento per guanidina o fosforo) dimostrano che le alterazioni che si ottengono con tali mezzi nei centri nervosi sono diffuse, per nulla affatto prevalenti nei nuclei della base, e non hanno alcun carattere speciale, diverso da quelle che possono comparire in molte altre forme di intossicazione; che esse sembrano imputabili, più che alla insufficenza epatica per sè stessa, alle alterazioni generali del ricambio che questa determina oppure direttamente al tossico introdotto (guanidina, fosforo); sicchè secondo lo stesso K. le sue ricerche non consentono alcuna sicura conclusione per speciali connessioni fra fegato e determinati centri nervosi.

Per le sindromi amiostatiche post-encefalitiche si deve poi aggiungere che le alterazioni epatiche sono tutt'altro che costanti; che spesso esse sembrano di grado molto lieve, e che alterazioni dello stesso tipo e grado, quando furono fatte ricerche di controllo (Leyser, Jakobi), si rinvennero in tutti gli altri malati nervosi e mentali sottoposti ad esame, e forse si troverebbero in una grande serie di malati che mai presentarono sintomi nervosi o mentali di sorta.

Se la lesione epatica avesse per davvero un ufficio preponderante nella determinazione delle lesioni dei centri nervosi extrapiramidali, come si spiegherebbero i casi di sindrome amiostatica senza lesione epatica? Avremmo dunque due gruppi di sindromi amiostatiche postencefalitiche patogeneticamente distinti: quello in cui le alterazioni dei centri mesencefalici sono indipendenti da un fattore tossico epatogeno e quello in cui tale fattore è indispensabile? Perchè soltanto nel secondo gruppo sarebbe necessario tale coefficiente epatico? E perchè e come l'insufficienza della funzione epatica causerebbe lesioni nervose, così bene localizzate, nelle forme postencefalitiche, mentre lesioni epatiche del tutto simili, in assai più numerose circostanze, tale efficacia non hanno? E quali sarebbero i tossici neurotropi che si formano nel fegato alterato o che questo lascia passare? Nessuno finora ha potuto dirlo.

Se pensiamo che la E. E. colpisce fino dall'inizio con singolare predilezione proprio quegli stessi centri mesencefalici che si trovano più lesi nelle sindromi amiostatiche postencefalitiche; se ricordiamo che sintomi amiostatici (specialmente parkinsoniani) furono in alcuni casi osservati già durante il periodo acuto o in immediato rapporto con esso, sembra più ovvio ammettere che anche nelle sindromi amiostatiche le quali appaiono come complicanze o postumi remoti dell'E. E., le alterazioni dei centri extrapiramidali siano conseguenza diretta di quelle iniziali dell'encefalite acuta, anche se eventualmente non hanno più carattere infiammatorio. Può darsi che le lesioni anatomiche o la insufficienza funzionale del fegato, quando esistono, possano in qualche caso contribuire ad aggravare la lesione nervosa; ma semplicemente come elemento tossico generico il quale agisce più attivamente là dove già esiste un *locus minoris resistentiae;* vale a dire come fattore del tutto secondario e non necessario.

Quanto all'ipotesi che fegato e sistema nervoso centrale ammalino coordinatamente, per una causa nociva comune, gli AA. che propendono per tale interpretazione dei fatti non specificano in genere quale sia la causa che offenderebbe insieme cervello e fegato. L'unica teoria che a tale riguardo sia esplicita e completa è quella, sopraricordata, di Buscaino. Disgraziatamente essa non sembra corrispondere a verità. Contro di essa infatti sta sopratutto l'obbiezione fondamentale che, se la presenza in circolo di amine abnormi è svelata dalla caratteristica reazione nera col nitrato d'argento nelle orine, amine negli amiostatici postencefalitici non possono avere importanza patogenetica perchè, come ho dimostrato in altro mio studio, la reazione nera nelle orine dei postencefalitici è quasi costantemente negativa.

A modo di conclusione di quanto sono venuto esponendo si può dunque dire che, in linea di fatto, segni di alterazione funzionale o di lesioni anatomiche del fegato nelle sindromi amiostatiche postencefalitiche furono ri-

scontrati nella metà circa dei casi esaminati; ma che, quanto al significato ed all'importanza patogenetica delle lesioni epatiche, pur non potendosi fare affermazioni definitive sui rapporti reciproci fra fegato e lesioni nervose, appare per lo meno assai improbabile che le alterazioni epatiche siano da considerarsi come un fattore primitivo e di speciale importanza per la genesi delle lesioni nervose che caratterizzano le sindromi amiostatiche postencefalitiche.

Si è ricondotti quindi ad accettare, come la più probabile per ora, l'opinione che considera le lesioni dei centri nervosi come la continuazione diretta, anatomica e patogenetica, della primitiva offesa da essi subìta nel periodo iniziale acuto dell'E. E., pur dovendosi ammettere l'esistenza di punti oscuri e dubbi.

A proposito della questione se debbasi parlare di forma di encefalite cronica o di veri esiti, mi sembra che l'estendersi delle osservazioni per un tempo sempre maggiore dal periodo epidemico iniziale, consenta di affermare oggi che esistono tanto le une che gli altri. Vale a dire che accanto a forme le quali, presentando clinicamente un decorso progressivo od a poussées e anatomicamente segni di lesioni infiammatorie in atto, possono considerarsi come un prolungamento cronico della malattia, ne esistono altre le quali, clinicamente stazionarie ed anatomicamente senza più tracce di fatti infiammatori, debbono considerarsi come veri e propri esiti definitivi della malattia. Si dovrebbe più esattamente parlare di due *fasi* della malattia: delle quali la prima (encefaliti croniche) per quanto si desume dai dati della letteratura, sembra estendersi in generale fino al secondo o terzo anno dal periodo acuto; la seconda (esiti) comincia dopo tale periodo. Purtroppo non abbiamo finora alcun criterio sicuro per stabilire quando la prima fase sia definitivamente chiusa.

Neppure è possibile decidere oggi se, nel caso di malattia ancora progrediente, debbasi senz'altro ammettere la persistenza del processo infiammatorio cronico da virus encefalitico o se invece possa accettarsi che, spento il processo infiammatorio, altre condizioni, locali od extra cerebrali, siano capaci di determinare un processo degenerativo progressivo dei centri nervosi già offesi.

A tale proposito si può ricordare che Dürck ha dimostrato la comparsa, spesso già negli stadi acuti dell'E. E., di calcificazioni nella media delle arteriole, fatto confermato da Jakob e da Stern. Sebbene sia dubbio se si tratti di depositi calcarei o di ferro, tale fatto permette di pensare che, almeno in alcuni casi, anche dopo spento il processo infiammatorio sussistano alterazioni nutritive locali, capaci di provocare alterazioni degenerative degli elementi nervosi.

Naturalmente è pure pensabile che lo stesso fatto possa verificarsi per l'azione di sostanze tossiche extracerebrali sui centri nervosi già offesi dalla causa tossinfettiva. Ma sull'esistenza e natura di tali sostanze tossiche nulla può asserirsi per ora ed anche l'ipotesi di intossicazione da insufficenza epatica non presenta, come dissi, fondamento sufficiente.

Quindi spetta ad indagini ulteriori portare maggiore luce su questo interessante argomento.

AUTORIASSUNTO.

L'A. riassume anzitutto i dati della letteratura sull'argomento; dai quali risulta che in circa la metà dei casi di sindromi amiostatiche postencefalitiche furono osservati segni di insufficenza funzionale epatica (spesso molto lieve) od alterazioni anatomiche più o meno gravi del fegato.

Espone poi le ricerche personali. In 11 casi di postumi di encefalite epidemica (8 dei quali presentavano sindrome parkinsoniana e 3 sopratutto alterazioni psichiche) furono eseguiti saggi della funzionalità epatica: urobilinogenuria e urobilinuria; prova di Hay; prova del salicilato di sodio; glicosuria alimentare; prova di Filinski; prova dell'emoclasia alimentare di Widal. Si riscontrò urobilinogenuria soltanto in un caso; accenno lieve e fugace di glicosuria provocata in 4 casi; prova di Filinski positiva soltanto in 2 casi; pure soltanto in due positiva quella di Widal. Nel complesso in nessun caso si ebbe la prova di un'insufficienza epatica manifesta, e soltanto in 3 o 4 casi indizii di insufficenza assai lieve.

In altri 3 casi di sindrome parkinsoniana postencefalitica fu fatto l'esame anatomo-istologico del fegato; in due di essi non risultò che una lievissima degenerazione grassa, unitamente a stasi sanguigna (molto accentuata in uno dei due casi); nel terzo degenerazione adiposa più spiccata, ma pur sempre mediocre. In tutti tre i casi le modiche alterazioni rilevate risultarono perfettamente spiegate da condizioni patologiche individuali, affatto indipendenti dell'encefalite epidemica.

Discutendo il significato e l'importanza di eventuali lesioni epatiche per la patogenesi delle sindromi amiostatiche postencefalitiche, l'A. giunge alla conclusione che finora non esiste alcun argomento sicuro che autorizzi a riconoscere nelle alterazioni epatiche un fattore primitivo e *causale* delle lesioni nervose centrali, e neppure ad ammettere che le alterazioni epatiche e quelle nervose siano espressione parallela di una stessa causa tossica (ad es., enterogena, come nella teoria di Buscaino); tutt'al più si potrebbe considerare la lesione epatica come condizione intermedia per la genesi di tossici capaci forse di aggravare (ma soltanto come fattore secondario, generico e non necessario) le alterazioni del sistema nervoso centrale, nei punti già offesi dal processo infiammatorio iniziale.

Imola, febbraio 1925.

BIBLIOGRAFIA.

Alajouanine et Célice. *La contagion de l'encéph. épid. à sa phase parkinsonienne.* La Presse méd., 1924, n. 79.

Bellavitis. *Sindromi parkinsoniane postencefalitiche.* Arch. gen. di neurol., psichiatr. e psicoanal., 1921, fasc. 2.

Boenheim. *Beitrag zur Kenntnis der Pseudosklerose u. verwandter Krankheiten, ecc.* Zeitschr. f. d. ges. Neur. u. Psych., Bd. 60, 1920, S. 10.

Bostroem. *Ueber Leberfunktionsstörung bei symptomatischen Psychosen, insbesondere bei Alkoholdelirien.* Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych., Bd. 68, S. 48.

Buscaino. *Patogenesi delle sindromi amiostatiche postencefalitiche.* Giorn. di clin. med., 1924, fasc. I.

D'Antona e Vegni. *Reperto anatomo-patologico di un caso di encef. epidem. cronica.* Il Policlin., Sez. med., 1922, p. 81.

De Lisi. *Sull'anatomia patologica del parkinsonismo da encef. epid.* Note e Riv. di psichiat., 1924, p. 167.

Dresel u. Lewy. *Die Zuckerregulation bei Paralysis agitans-Kranken.* Zeitschr. f. d. ges. exper. Medizin, Bd. 26, S. 95, 1922.

FILINSKI. *Une nouvelle épreuve d'exploration fonctionnelle du foie.* La Presse méd., 19 sept. 1923.

FRAENKEL. Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psych., Bd. 29, S. 315.

GOTTSCHALK u. v. HÖSSLIN. *Ueber den intermediären Kohlenhydratstoffwechsel bei Erkrankungen der striopallidären Sistems.* Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psych., Bd. 31, S. 364.

HARRIS ADA. *Report of a case of epid. encephalitis with cord changes suggestive of the possibility of an early syringomyelia.* Americ. Journ. of Psychiat., 1922, p. 679 (cit. da BUSCAINO).

HARVIER et LEVADITI. *Virulenza protratta dei centri nervosi nell'encef. epid.* Soc. méd. des hôp. de Paris, 3 dic. 1920.

JAKOBI. *Alimentäre Galaktosurie u. Lävulosurie bei psych. u. nerv. Erkrank., insbensondere beim strio-lentikulären Symptomenkomplex nach Grippe.* Arch. f. Psychiat. und Nervenkr., Bd. 69, 1923, S. 369.

KIRSCHBAUM. *Ueber den Einfluss schwerer Leberschädigungen auf das Zentralnervensystem.* I Mitteil. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych., Bd. 77, S. 536.

ID. II Mitteil. Ibid., Bd. 87, S. 50.

ID. III Mitteil. Ibid., Bd. 88, S. 487.

KLEINE. *Ein Fall von Wilsoncher Krankheit mit Sektionsbefund.* Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psych., Bd. 33, 1923, S. 139.

LÉWY GABRIELLE. *Contribution à l'étude des manifestations tardives de l'encéph. épid.* Thèse de Paris, 1922. Rec. in Rev. Neurol., 1923, p. 465.

LEYSER. *Die Rolle der Leber bei Geistes und Nervenkrankheiten.* Zentralbl. f. d. g. Neur. u. Psych., Bd. 30, S. 400. 1922.

ID. Arch. f. Psychiat. u. Nervenkr., Bd. 68, 1923, S. 58.

MATZDORFF, WEGNER u. STRATHAUSEN. *Die hämoklastische Krise bei Stammganglienerkrankungen.* Zeitschr. f. d. ges. Neur. u. Psych., Bd. 81, 1923, S. 181.

MEGGENDORFER. *Chronische Encephalitis epidemica.* Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych., Bd. 75, 1922, S. 189.

MEYER A. *Beiträge zur Encephalitis epidemica.* Arch. f. Psychiat. u. Nervenkr., Bd. 70, 1924, S. 466.

OTTONELLO. *Saggi sulla funzionalità del fegato nel parkinsonismo postencefalitico.* La Rif. med., 1923, p. 878.

RIZZO. *Lesioni istopatologiche del fegato nell'encef. epid., specialmente nelle forme croniche.* Riv. di patol. nerv. e ment., 1924, p. 60.

ROSSI. *Cirrosi epatica in soggetto sofferente di cosiddetto parkinsonismo postencefalitico.* Soc. Sassarese di Scien. med. e nat., 3 sett. 1922.

RUNGE u. HAGEMANN. *Ueber Leberfunktionsstörungen beim akinetisch-hypertonischen Syndrom der Encephalitis epidemica.* Arch. f. Psychiat. u. Nervenkr., Bd. 72, 1924, S. 114.

SALÈN. *Urobilienstudien.* Acta med. Scandinavica, vol. 60, 1924, p. 291

SCHITTENHELM. *Demostration zur Pathologie der Pseudosklerose u. Wilsonschen Krankheit.* Klinische Wochenschr., 1923, S. 616.

SILBERSTEIN. *Una ipotesi intermedia sulla etiologia dell'encefalite.* Pathologica, 15 marzo 1924, p. 143.

STAHL. *Ueber Leberfunktionsprüfungen beim strio-lentikulären Symptomenkomplex, speziell bei Paralysis agitans-Kranken.* Zeitsch. f. d. ges. Neurol. u. Psych., Bd. 78, 1922, S. 300.

STERN u. MEYER-BISCH. *Ueber Leberfunktionsstörungen bei epid. Encephalitis.* Klin. Wochenschrift, 1922, S. 1559.

STERN. *Pathogenetische Probleme der epid. Encephalitis.* Klinische Wochen. 1923, S. 433.

VEGNI. *Studio anatomo-clinico di un caso di encef. epid. cronica.* Il Policl., Sez. med., 1923, n. 4, p. 195.

VERGA e ULUHOGIAN. *Per l'anatomia patologica dell'encef. letar. cronica.* Riv. di pat. nerv. e ment., 1924, p. 376.

VIZIOLI. *Sindrome parkinsoniana. Morbo di Wilson. Pseudosclerosi.* Annali di neurol., 1922, p. 153.

WESTPHAL u. SIOLI. *Klinische u. anat. Beitrag zur Lehre von der W.-Str. Pseudosklerose (Wils.-Krank.), insbesondere über Beziehungen zur Enceph. epid.* Arch. f. Psychiat. u. Nervenkr., Bd. 66, 1922, S. 747.

Roma, 1925 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier **V. ASCOLI, dir. e resp.**

Anno XXXII Roma, 1° Dicembre 1925 Vol. XXXII-M (fasc. 12-fine)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI
Clinico Medico di Roma

SOMMARIO

Il Policlinico *fa parte dell'Associazione internazionale della stampa, ne segue le norme, Pubblica in fine d'ogni memoria un breve* sunto *o le* conclusioni *scritte dall'autore.*

LAVORI ORIGINALI

I.

ISTITUTO DI CLINICA PEDIATRICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI SASSARI
Direttore: Prof. A. FILIA

Studi e ricerche sulla tetania.

La funzione del timo nella patogenesi della tetania

del dott. G. MACCIOTTA, aiuto e docente.

Fra gli organi dei quali volta a volta sono state invocate influenze e funzioni, in accordo o in contrasto con quella delle ghiandole paratiroidi, speciale attenzione, da parte sopratutto della scuola italiana, ha richiamato il timo.

E mentre di altre ghiandole (tiroide, ipofisi) viene esclusa, per lo meno considerandole isolatamente, una supposta funzione patogenetica, perchè non sostenuta da dati clinici o sperimentali (Pende), per il timo è ancora viva la discussione, e fatti nuovi vengono di continuo invocati a suo favore dai sostenitori della sua influenza.

Suggestivo è in effetti lo studio di quest'organo che esplica principalmente le sue funzioni nel periodo del primo e più intenso sviluppo dell'organismo, del quale attiva per eccellenza l'accrescimento in volume (Romeis, Gudernatsch, Castaldi), nella patologia di tutte quelle manifestazioni morbose che nel periodo della sua maggiore attività hanno precisamente il più favo-

revole ed il maggiore sviluppo. Non appare quindi ingiustificato lo studio della sua influenza nella patogenesi della tetania infantile, tanto più che colle ghiandole paratiroidi. delle quali questa influenza è più nettamente e sicuramente accertata, il timo ha comune l'origine dalla stessa fessura branchiale.

Ed è la dimostrazione dell'esistenza del tessuto paratiroideo fetale, od organo paratiroideo-timico che può, secondo Pepere, spiegare quei casi di lesioni precoci delle paratiroidi con manifestazioni tetaniche tardive, che sono state una delle più importanti obbiezioni all'origine paratiroidea di alcune forme di tetania infantile.

Osservazioni cliniche ed anatomo-patologiche, e risultati sperimentali, vengono invocati a sostegno della influenza del timo, che come in seguito accennerò, viene però diversamente concepita; e cioè mentre più generalmente è ad una deficienza della sua funzione che viene riportata la causa patogenetica delle manifestazioni, più recentemente è ad un'iperfunzione che si fa questo riferimento.

L'estimizzazione totale di giovani conigli, già secondo una vecchia osservazione di Tiroloix e Bernard (1894), era seguita in un periodo di qualche settimana da fenomeni convulsivi associati ad ipotermia, che finivano con la morte. Netter nel 1904 attribuiva al timo una funzione antitossica e neutralizzatrice, la cui mancanza lascerebbe accumulare nel sangue sostanze tossiche o prodotti anormali del ricambio, capaci di esercitare sul sistema nervoso una influenza tale da metterlo in istato di equilibrio labile, per il quale basterebbe uno stimolo, ad es., l'introduzione di latte di vacca, per determinare una ipereccitabilità elettrica reattiva dei nervi. È strano però che egli consideri alla stessa stregua nei riguardi degli effetti l'atrofia e l'ipertrofia della ghiandola.

In cani timectomizzati Basch ha visto insorgere, qualche tempo dopo l'operazione e per la durata di parecchie settimane, notevole ipereccitabilità sia catodica che anodica del sistema nervoso periferico con concomitanti manifestazioni convulsive, osservate anche da Bracci in analoghi esperimenti, e che secondo Basch si avvicinavano alla tetania dei lattanti molto più dei fenomeni successivi alla tiro- ed alla paratiroidectomia.

Estirpando il timo ad un canino al quale tre mesi prima erano state asportate tre paratiroidi, con successivi fenomeni di ipereccitabilità leggeri e transitori, Simonini vide comparire una gravissima tetania non attribuibile ad estirpazione fortuita della quarta paratiroide, trovata in sito alla autopsia, o di paratiroidi accessorie justatimiche che risultarono mancanti. D'altro canto le iniezioni sottocutanee di estratti timici in animali estimizzati, avrebbero, secondo Basch, un'azione sedativa mentre al contrario aumenterebbero, anche secondo Hort, l'eccitabilità negli animali normali.

L'analogia di funzione che dalla origine comune e dalla osservazione di comuni effetti alcuni autori hanno voluto trovare fra paratiroidi e timo, è stata spinta da Gebele addirittura fino alla possibilità di sostituzione funzionale fra timo e paratiroide, basandosi sulla mancata comparsa di fenomeni

tetanici in cagnolini tiro-paratiroidectomizzati ai quali era stato precedentemente innestato del timo nel peritoneo.

Non mancano però critiche notevoli a questi referti: Fischl, ad es., non ha osservato i fenomeni di ipereccitabilità successivi alla timectomia, e ritiene tutt'altro che provata l'azione antitetanigena del timo; tanto più che il quadro timoprivo non concorda con quello paratiroideo-privo in quanto generalmente alla ipereccitabilità nervosa, psichica, sensoriale ed alla irrequietezza motrice del secondo, si contrappone l'apatia, la pigrizia e spesso una vera forma di idiozia nel primo. Mentre d'altro canto Pende ritiene dimostrato, sopratutto in base alle ricerche di Baggio nel coniglio, che i fenomeni di ipereccitabilità nervosa negli animali estimizzati, sono dovuti alla grande frequenza delle paratiroidi accessorie del timo, alla cui azione probabilmente sarebbero dovuti gli effetti degli innesti peritoneali descritti da Gebele.

A sostegno dell'importanza del timo nella patogenesi della tetania vengono però invocati, come ho accennato, altri dati clinici ed anatomo-patologici.

In un bambino di 13 mesi, deceduto per tetania, Pincherle (VIII Congresso di Pediatria, 1913) aveva osservato abnorme piccolezza del timo e delle paratiroidi con sclerosi periacinosa, scarsezza, ed in parte degenerazione dei corpuscoli di Hassal. Analogo reperto e presenza di una cisti della grossezza di una nocciuola, che occupava buona parte di un lobo, riscontrò Francioni nel timo di un altro bambino morto per tetania; e Mello-Leitao in 4 bambini tetanici, accanto alle alterazioni tiro paratiroidee, ha trovato lesioni perivascolari ed interlobulari del timo, con degenerazione degli epiteli, lesioni che gli fanno invocare come base causale della tetania, una alterazione di timotiroparoidismo.

Evidente, secondo diverse gradazioni, appariva, secondo Franchetti, il rapporto timo-tetania in 3 casi da lui descritti: nel primo di essi nel quale erano state più gravi le manifestazioni tetaniche, mentre le paratiroidi apparivano sane, il timo presentava spiccata atrofia e sclerosi. Nel secondo caso, al contrario, ai fenomeni di leggera tetania seguiti da guarigione, faceva riscontro una ipertrofia del timo, che si accorda con l'analoga constatazione anatomo-patologica fatta da Jbrahim e Chatelin, e con l'iperplasia del timo riscontrata da varii autori, in rapporto ad un abito timo-linfatico, in bambini che ebbero durante la vita manifestazioni di tetania (Triboulet, Harvier, Oppenheimer, Zamorani). Abbiamo dunque perciò due reperti contradditori nei riguardi del timo, atrofia ed ipertrofia, che Franchetti però considera come fasi differenti dello stesso processo perchè, nel terzo caso da lui descritto, egli potè stabilire che ad un'ipertrofia iniziale, corrispondente a fenomeni clinici di lieve tetania, susseguì, in relazione all'aggravarsi della forma, l'atrofia e la sclerosi dell'organo. Sulla base di questi reperti egli ritiene sufficiente a produrre la tetania, siano o no lese le paratiroidi, un'alterazione in difetto della funzione del timo, sostenuta anatomicamente da una grave sclerosi della ghiandola. E tale tesi, nelle sue parti sostanziali, è accettata da Pincherle e

Maggesi, che con accurate e molto interessanti ricerche, specialmente anatomo-patologiche in sette bambini tetanici venuti a morte, hanno potuto in tutti i casi constatare, accanto ad evidenti lesioni di questa o di quella ghiandola a secrezione interna, costante lesione del timo, prevalentemente per atrofia e proliferazione del collettivo con consecutiva riduzione del parenchima. Nelle paratiroidi riscontrarono lesioni anatomiche più o meno estese e gravi e di varia natura, prevalentemente sclerosi più che emorragie.

Associazione di lesioni timiche a lesioni paratiroidee hanno spesso trovato Iselin e Chatelin; ma Pepere non ha riscontrato alterazioni e lesioni del timo dopo asportazioni delle paratiroidi, nè di queste dopo asportazione del timo. È certo però che la quasi costante associazione in tutti i casi che io ho ricordato, delle lesioni paratiroidee alle lesioni timiche, infirmano gravemente il valore di queste ultime, perchè nulla ci autorizza a dare ad esse la preferenza nel meccanismo patogenetico della tetania, quando non è possibile escludere una disfunzione od un'alterazione paratiroidea, che, anche in grado leggero, possono, in rapporto a speciali condizioni individuali e costituzionali, provocare l'insorgenza di manifestazioni spasmofiliche.

A questa concezione basata essenzialmente sull'azione tetanigena di una deficiente o mancante funzione del timo, è stata più recentemente opposta da Uhlenhuth una concezione che assegna alla funzione timica l'azione tetanigena, ed alle paratiroidi la funzione neutralizzatrice del veleno che produce la tetania. Tale veleno, normalmente secreto del timo, agirebbe da un lato direttamente sul sistema neuro-muscolare, aumentandone l'eccitabilità, dall'altro indirettamente favorendo la perdita del calcio dall'organismo.

L'azione tetanigena del timo per sè stesso viene da Uhlenhuth brillantemente illustrata con delle suggestive esperienze: le larve di certe salamandre (Ambilostoma opacum, ed Ambilostoma maculatus) nutrite con timo di mammiferi non presentano fenomeni di tetania se il loro timo è poco o nulla sviluppato, mentre li presentano evidenti quando all'azione del timo normale si aggiunga quella dovuta alla somministrazione alimentare. E poichè questi fenomeni non appaiono nelle larve suddette di salamandra dopo il periodo della metamorfosi, nel quale esse acquistano le paratiroidi, e si presentano invece prima di tale periodo, quando tale acquisto ancora esse non hanno fatto, e nelle larve di anuri che di tali ghiandole sono prive, si rende ben evidente la funzione neutralizzatrice delle paratiroidi rispetto al timo.

Si capisce quindi come il veleno timico possa determinare fenomeni tetanici con un doppio meccanismo: eccesso di produzione che le paratiroidi non riescono più normalmente a neutralizzare; e difetto di neutralizzazione, per alterazione o disfunzione paratiroidea, di una produzione tossica timica normale. Poichè si potrebbe obbiettare come nelle larve sprovviste di paratiroidi la secrezione timica non neutralizzata, non determini normalmente fenomeni di tetania, Uhlenhuth ammette l'esistenza, oltre l'azione delle paratiroidi, di un altro meccanismo di difesa che, sufficiente a neutralizzare la sola

azione fisiologica del timo, o la sola azione del timo alimentare, diviene insufficiente per il cumulo di entrambe. Questa concezione, alla quale si avvicinano Pende ed Hart che attribuiscono l'azione tossica del timo ad una iperplasia, spiegherebbe abbastanza ragionevolmente la tetania dell'infanzia, in rapporto ad una iperfunzione, od anche ad una funzione normale del timo non sufficientemente neutralizzata; e la tetania della gravidanza per la quale si può invocare l'insufficienza fisiologica delle paratiroidi materne a neutralizzare l'eccesso di tossine timiche di origine fetale che si aggiungerebbe a quelle scarse di origine materna.

Ma queste teorie non spiegano, in ogni modo, il preciso meccanismo di azione, sia pure delle tossine o veleno timico, nel produrre i fenomeni tetanici che noi d'altro canto abbiamo imparato a conoscere strettamente collegati con alterazioni speciali dell'equilibrio acido-basico, ed ionico-salino dell'organismo, e più specialmente del calcio e del magnesio ed in modo meno noto del sodio, del potassio e di altri elementi ancora alla cui conoscenza numerose ricerche sono volte.

Orbene, poichè alcalosi ed ipocalcemia, alle quali io aggiungo anche le alterazioni del ricambio del magnesio, sono i fatti più conosciuti che accompagnano la tetania sperimentale, non solo, ma anche quella infantile, e se a tali fattori devesi realmente attribuire, come si ritiene oggi, un valore patogenetico essenziale nel meccanismo di origine delle manifestazioni spasmofiliche, dobbiamo domandarci quali sono i rapporti del timo e della sua funzione con questi elementi, e specialmente col ricambio del calcio ionico alla cui diminuzione nel sangue viene attribuito da qualche autore valore diagnostico per la tetania spesso superiore al fenomeno di Chwostech ed eguale a quello di Erb.

Ben poche sono le ricerche volte ad indagare i rapporti fra la funzion del timo e la reazione del sangue considerata sia in rapporto alla concentra zione in ioni, sia in rapporto alla riserva alcalina totale.

Klose e Vogt ritengono che negli animali estimizzati si produca una intossicazione acida da acido nucleinico non neutralizzato per la mancanza del timo, poichè questo, secondo Liesegang, sintetizzando abbondantemente nucleine, fissa l'acido fosforico, impedendo appunto una eccessiva acidificazione dell'organismo.

Friedleben in alcuni conigli estimizzati riscontrò una diminuita esalazione di acido carbonico per il rallentamento dei processi ossidativi, che viceversa fu riscontrato anche dopo l'ingestione di timo da Minkowsky e Colin, Spitzer e Bonnet.

Un andamento oscillatorio, con prevalente forte diminuzione della riserva alcalina, avevo potuto osservare in mie precedenti esperienze di estimizzazione in giovani conigli.

Nessuna ricerca concreta e completa esiste sul comportamento della concentrazione del sangue in ioni e del contenuto in bicarbonato del sangue

stesso in rapporto al timo; i caratteri di questi rapporti quindi devono essere fissati.

Per le variazioni del calcio nell'organismo non mancano le indagini staccate sul contenuto di esso in varii tessuti dopo la timectomia, ma esse riguardano quasi esclusivamente il tessuto osseo nel quale sono state osservate alterazioni simili a quelle del rachitismo (Nettenheimer, Basch, Cozzolino, Bracci). L'eliminazione del calcio appare aumentata sia nelle urine che nelle fecce negli animali estimizzati, diminuita in quelli ipertimizzati (Basch, Bracci).

Nel sangue degli animali estimizzati il calcio totale secondo le ricerche di Bracci da una media di millig. 104 % scende ad una media di milligr. 49 %, per salire a milligr. 154 % negli animali ipertimizzati. Eguale diminuzione nell'estimizzazione ed aumento nella ipertimizzazione egli ha osservato nei tessuti esaminati: ossa, cervello, muscoli.

Il timo dunque, secondo queste osservazioni, avrebbe una funzione fissatrice del calcio che trova riscontro forse in quella esercitata analogamente dalle surrenali, a mezzo dell'adrenalina (Binet, Vagliano, Macciotta) e la sua estirpazione od una sua disfunzione provocherebbe una perdita notevole di calcio dall'organismo per difetto di ritenzione. Di tale alterazione è espressione l'interessante osservazione di Soli nelle galline estimizzate che producono, per qualche tempo dopo, uova prive di guscio calcareo o con un guscio calcareo assai molle, per poi riprendere la produzione normale. Quest'ultimo fatto starebbe forse ad indicare l'intervento di un'azione mal definita di compenso, che appare importante conoscere.

Mancano le ricerche sulle correlazioni tra funzione timica e ricambio del magnesio, che tuttavia ha una discreta importanza nel quadro patogenetico della tetania. Ed egualmente mancano ricerche complete che considerino nei loro reciproci rapporti ed in dipendenza delle funzioni e delle disfunzioni del timo, le modificazioni dell'equilibrio acido basico del sangue, e del comportamento del calcio e del magnesio del sangue e dei tessuti, e sopratutto del calcio ionico al quale più specialmente è ascritta l'azione attiva regolatrice della eccitabilità nell'organismo.

A questo studio sono volte le mie ricerche per stabilire eventualmente possibili rapporti fra funzione del timo e patogenesi della tetania.

RICERCHE SPERIMENTALI.

In un primo gruppo di ricerche ho voluto pertanto fissare le modificazioni prodotte dalla estimizzazione sia sul comportamento della eccitabilità neuromuscolare e sulle alterazioni subite dall'animale, sia sulle modificazioni della reazione del sangue considerata nella concentrazione in H ioni del plasma e del contenuto in bicarbonato, e sul comportamento del calcio e del

magnesio. A quest'ultimo fine ho preso in esame il comportamento di questi elementi nel sangue e nei tessuti, la loro eliminazione urinaria e fecale, identiche rimanendo qualitativamente e quantitativamente le condizioni alimentari. Per il tessuto muscolare ho potuto istituire, come già nelle mie precedenti ricerche sulla tetania, il confronto fra tessuto normale, prelevato per biopsia e tessuto dopo il trattamento; per gli altri tessuti mi sono riferito alle cifre medie normali preventivamente determinate.

Per il calcio Bracci aveva stabilito nei conigli valori medi normali di gr. 0,104 % nel sangue; 0,268 % nel tessuto nervoso; 0,018 % nel tessuto muscolare; gr. 22,57 % nel tessuto osseo.

Nonostante avessi già stabilito nelle mie precedenti ricerche tali medie per il calcio ed il magnesio, ho preferito, per maggiore precisione, stabilirle ancora con i dati ottenuti da 5 coniglietti appartenenti alle stesse nidiate di quelli impiegati nella ricerca. I valori ottenuti sono stati i seguenti:

	Calcio	Magnesio
Muscolo	gr. % 0,035	gr. % 0,115
Cervello	» » 0,210	» » 0,090
Fegato	» » 0,13	» » 0,125
Rene	» » 0,10	» » 0,90
Milza	» » 0,07	» » 0,60
Tessuto osseo	» » 23	» » 0,90

Risulta da questi dati che il fegato è ricco di magnesio come di calcio e che nel tessuto osseo vi è tra magnesio e calcio il rapporto di 4,35 %.

Dieci coniglietti all'incirca dello stesso peso e dello stesso volume appartenenti a tre diverse nidiate, nutriti durante tutta l'esperienza con eguali quantità di crusca e di verdura, sono stati da me operati di timectomia totale. Quattro di essi però vengono a morte quasi subito per l'insorgenza di uno shoch immediato e violento. Degli altri sei uno viene a morte dopo qualche giorno, cinque vengono uccisi in diversi periodi per studiare le modificazioni del contenuto minerale degli organi. Allo stesso trattamento, ho sottoposto un canino di 8 giorni attaccato alla mammella materna, confrontandone i dati con quelli ottenuti da un secondo cucciolo, nato dallo stesso parto, appositamente ucciso in condizioni normali.

Per le ricerche ho impiegato il metodo di Waard per il calcio totale del sangue, ed il calcolo di Bigwodd secondo la formula di Rona per il calcio ionico, il metodo di Neumann modificato per il calcio dei tessuti; ed il metodo di Howland e Marriot per il magnesio nel sangue e nei tessuti con qualche leggera modificazione per questi ultimi da me già riportata in altro lavoro.

Esperienza	Data	Soggetto dell'espirimento	Trattamento	Riserva alcalina totale del sangue in millg. di soda ‰	Concentrazione in Hioni del plasma a 37°	Contenuto in CO_2 del plasma a 37°	Nel sangue: Calcio totale millg. %	Nel sangue: Calcio ionico millg. %
I	12-2-1925	Conigliętto bianco peso gr. 200	Condizioni normali; alle ore 11 si asporta completamente il timo.	244	7.40	68.1	11.6	1.90
	14-2		Nessun fenomeno di ipereccitabilità.	223	7.36	58.6	15.2	2.45
	18-2		Viene ucciso senza che abbia presentato fenomeni di tetania.	133	7.34	54.4	31.3	2.81
II	9-3	Coniglietto bianco peso gr. 200	Condizioni normali; viene operato di timectomia totale.	244	7.39	66.5	11	2.01
	10-3		Muore nel pomeriggio (ore 16) senza aver dato alcun segno di ipereccitabilità.	225.4	7.35	56.3	12	2.61
III	21-3	Coniglietto fulvo peso gr. 210	Condizioni normali; viene operato come il precedente.	244.71	7.40	62.2	19.2	1.99
	24-3		Discreto abbattimento; rifiuta il cibo.	191.52	7.35	46.4	22.2	3.13
	30-3		Condizioni generali migliorate.	170.24	—	—	—	—
	2-4		Viene ucciso senza che abbia mai dato manifestazioni tetaniche.	170.24	7.34	45.5	40.2	3.31
IV	31-3	Coniglietto grigio peso gr. 300	Condizioni normali; alle ore 11 operato come i precedenti.	223.54	7.38	61.0	18	2.24
	1-4		Nessun segno di eccitazione e di eccitabilità neuromuscolare.	270	7.35	53.4	27	2.76
	4-4		Viene ucciso senza che abbia mai dato alcuna manifestazione tetanica.	246.71	7.35	50.6	35	3.05
V	31-3	Coniglietto grigio peso gr. 300	Condizioni normali; alle ore 10 viene operato come i precedenti.	170.24	7.36	64.3	16	2.20
	2-4		Presenta tremore intenso e diffuso a tutto il corpo.	63.84	7.33	54.7	28.5	2.8
	6-4		Scomparso il tremore, l'eccitabilità neuromuscolare è normale.	148.96	7.35	—	27.5	—
	10-4		Condizioni generali buone.	127.68	7.34	44.5	36.6	3.38
	11-4		Viene ucciso senza che abbia dato alcuna manifestazione tetanica.	133.82	7.34	39.4	60	3.83
VI	1-4	Coniglietto bianco peso gr. 310	Condizioni normali; viene operato alle ore 10 come i precedenti.	191.52	7.37	58.2	16.5	2.40
	3-4		Non ha mai presentato durante il	106.4	7.34	51.2	31.2	2.95
	20-4		successivo decorso alcun fenomeno	127.66	7.34	48.9	34.5	3.07
	1-6		di ipereccitabilità neuromuscolare. Al momento dell'uccisione il suo peso era salito a gr. 500.	63.84	7.33	48.1	37.5	3.18
	25-6		Viene ucciso.	95.76	7.34	44.5	44.8	3.38
VII		Canino di giorni 12 peso gr. 185	Condizioni normali; viene operato come i precedenti alle ore 18.	170.21	7.37	53.6	29	2.18
			Muore alle 16 del giorno successivo senza avere dato alcuna manifestazione tetanica.	156.3	7.34	49.3	36	3.06

(8)

rtamento del Calcio			Comportamento del Magnesio				Comportamento del Calcio e del Magnesio nei tessuti		
Eliminazione			Nel sangue in millg. %	Eliminazione			Tessuto	Calcio	Magnesio
Nelle uurine gr.	Nelle feci gr.	Totale gr.		Nelle urine gr.	Nelle feci gr.	Totale gr.		gr. %	%
0.0047	0.1273	0.132	2.05	0.069	0.132	0.201	Muscolo normale	0.0274	0.0975
							Muscolo dopo il trattamento	0.0161	0.086
							Cervello » »	0.140	0.068
0.0081	0.1359	0.144	4.10	0.0726	0.149	0.2210	Fegato » »	0.087	0.096
							Rene » »	0 086	0.081
0.0097	0.1593	0.169	4.00	0.084	0.154	0.238	Milza » »	0.054	0.083
							Tessuto osseo » »	22.5	0.35
0.0039	0.4061	0.141	2.27	0.0741	0.124	0.1652	Muscolo normale	0.025	0.121
							Muscolo dopo il trattamento	0.0150	0.075
							Cervello » »	0.230	0.60
							Fegato » »	0.119	0.108
0.0086	0.1584	0.167	8.6	0.0911	0.161	0.2521	Rene » »	0.124	0.067
							Milza » »	0.116	0.056
							Tessuto osseo » »	21.6	0.49
0.0042	0.1328	0.137	0.8	0.0703	0.106	0.1763	Muscolo normale	0.035	0.091
							Muscolo dopo il trattamento	0.022	0.078
0.0087	0.1473	0.156	0.9	0.0711	0.127	0.1981	Cervello » »	0.194	0.049
							Fegato » »	0 133	0.067
—	—	—	1.24	0.0746	0.129	0.2036	Rene » »	0.107	0.084
0.0091	0.1529	0.162	1.65	0.0761	0.138	0.2141	Milza » »	0.96	0.064
							Tessuto osseo » »	19.4	0.48
0.0036	0.1264	0.130	3.2	0.0619	0.091	0.1529	Muscolo normale	0.031	0.098
							Muscolo dopo il trattamento	0.021	0.074
0.0084	0.1816	0.190	4.0	0.0701	0.124	0.1941	Cervello » »	0.106	0.063
							Fegato » »	0.074	0.062
							Rene » »	0.094	0.059
0.0091	0.2020	0.202	4.5	0.0731	0.129	0.2021	Milza » »	0.085	0.071
							Tessuto osseo » »	22	0.051
0.0026	0.1644	0 107	2.12	0.0667	0.116	0.1827	Muscolo normale	0.041	0.114
0.0034	0.1546	0.158	2.65	0.0696	0.119	0.1886	Muscolo dopo il trattamento	0.033	0.076
							Cervello » »	0.203	0.085
0.0034	0.1726	0.176	3.14	0.0710	0.131	0.2020	Fegato » »	0.096	0.061
							Rene » »	0.099	0.072
0.0076	0.1934	0.201	3.65	0.0735	0.127	0.2005	Milza » »	0.087	0.070
0.0099	0.2151	0.225	4.48	0.0742	0.130	0.2042	Tessuto osseo » »	19.9	0.59
0.0051	0.1189	0.124	2.85	0.0640	0.121	0.185	Muscolo normale	0.026	0.090
0.0078	0.1312	0.139	3.15	0.067	0.137	0.204	Muscolo dopo il trattamento	0.021	0.084
0.0095	0.1965	0.206	3.17	0.072	0.136	0.208	Cervello » »	0.002	0.072
0.0010	0. 217	0.207	3.56	0.069	0.135	0.204	Fegato » »	0.083	0.096
							Rene » »	0.096	0.083
							Milza » »	0 071	0.081
—	—	0.219	3.27	0.070	0.140	0.210	Tessuto osseo » »	20.2	0.56
—	—	—	2.2	—	—	—	Muscolo normale	0.090	0.113
							Muscolo dopo il trattamento	0 078	0.087
—	—	—	6.9	—	—	—	Cervello » »	0.084	0.240
							Fegato » »	0.091	0.197
							Rene » »	0.078	0.186
							Milza » »	0.074	0.115
							Tessuto osseo » »	23 1	0.96

In nessuno degli animali da me sottoposti alla timectomia, ho potuto osservare l'insorgere di fenomeni convulsivi del tipo descritto da Basch e da qualche altro autore e neppure l'aumento della eccitabilità neuro-muscolare. Eguale constatazione avevo del resto già fatto in mie precedenti ricerche sulla timectomia in coniglietti che dopo l'operazione vissero anche diversi mesi. In un solo caso operato successivamente dalla dott. Fois della nostra Clinica, dopo qualche giorno comparvero notevoli fenomeni convulsivi a tipo accessuale che si ripeterono fino alla morte. Non è però da escludere che essi possano essere stati dovuti, secondo il criterio di Pende e di Baggio, ad estirpazione di paratiroidi accessorie justatimiche, la cui assenza, per speciali condizioni organiche individuali del coniglio, può essere stata sufficiente a determinare le crisi.

In uno dei conigli da me operato per la presente ricerca (5°) è comparso nelle prime 24 ore successive un tremore notevole di tutto il corpo che è poi scomparso; in questo caso si è avuta corrispondentemente una forte eliminazione del calcio e del magnesio.

MODIFICAZIONI DELL'EQUILIBRIO ACIDO-BASICO. — *La riserva alcalina del sangue* non ha un comportamento nettissimo perchè in qualche caso (4°) appena dopo l'estirpazione del timo è un po' aumentata mentre negli altri casi appare diminuita. In genere ad una brusca discesa immediatamente successiva alla estirpazione segue subito dopo un innalzamento reattivo anche al disopra della norma dei valori che poi ridiscendono ancora giungendo, per es., nel 5° caso a millig. 63,84 di soda per cento contro il valore iniziale normale di millig. 191,52 per cento.

La concentrazione in H ioni diminuisce nettamente in tutti i casi; normalmente nei conigli, come del resto in tutti gli erbivori, per il maggiore contenuto alcalino del sangue si aggira intorno a valori normali più alti, 7,36, 7,37 a 37 di temperatura e da questi valori discende nelle mie ricerche dopo il trattamento a 7,34 ed in qualche caso 7,33.

Egualmente diminuisce il contenuto di bicarbonato del plasma per quanto in misura abbastanza moderata. Si ha pertanto dal complesso di queste modificazioni una netta discesa verso valori acidotici dei valori reattivi del sangue.

MODIFICAZIONI DEL CALCIO. — Sono nettissime. *L'eliminazione* è aumentata sia nelle urine nelle quali giunge anche a raddoppiarsi (casi 1, 2, 3, 4, 6) che nelle feci nelle quali aumenta di circa un terzo. L'eliminazione totale, sempre aumentata, in qualche caso (4° e 5°) si raddoppia con un rapporto evidente col maggiore contenuto, in quei casi, di calcio totale nel sangue.

Nel sangue le modificazioni sono ancora più imponenti con variazioni molto brusche. Il calcio totale contrariamente ai reperti di Bracci e di qualche altro autore, aumenta ed aumenta notevolmente e rapidamente in tutti i casi: nel terzo e nel quarto caso, per es., si raddoppia, nel primo si triplica, nel quarto dal valore iniziale di millig. 16 % sale successivamente a millig. 28,5 %, 36,6 %, per giungere infine a millig. 80 %. A tale aumento corrisponde, come ho già osservato, una maggiore eliminazione. Tale modificazione appare inoltre stabile perchè nel quinto caso permaneva attorno a valori di

millig. 44,8 % contro i millig. 16,5 % del valore iniziale, dopo 2 mesi e mezzo dalla estimizzazione. Evidentemente non si era instituita ancora quell'azione di compenso che negli adulti normali deve accompagnare la graduale involuzione fisiologica del timo.

Importante sopratutto per il significato che hanno nei riguardi della tetania, sono le modificazioni del calcio ionico: in nessuno dei casi esso è diminuito come avviene nella tetania infantile ed in quelle sperimentali paratiroido-priva e da alcalini, ma è piuttosto aumentato, sia pure leggermente, in relazione all'aumento totale, in relazione all'aumento del calcio totale ma senza una relazione fissa con questo si chè il rapporto 1:5, che generalmente esiste di norma tra calcio ionico e calcio totale, va perduto. L'aumento però è in ogni modo abbastanza netto perchè nel primo caso da millig. 1,9 % passiamo a millig. 2,81 % e nel terzo sale fino a millig. 3,83 %. Ma il fortissimo aumento del calcio totale indica che tutte le altre sue frazioni libere o combinate, aumentano nel sangue, e questo aumento non può non avere un significato ed una funzione.

Meno forti per quanto sempre notevoli, appaiono le variazioni del calcio totale nel canino nel quale sono anche però meno notevoli le variazioni della reazione del sangue.

Anche i tessuti sono depauperati di parte del loro contenuto calcico: *il contenuto dei muscoli* che è il più probativo e dimostrativo, data la possibilità di confrontarne i dati ottenuti dopo il trattamento con quelli normali dello stesso soggetto, è nettamente e notevolmente diminuito in tutti i casi, un po' meno accentuatamente nel canino.

Egualmente è diminuito in tutti i casi il *contenuto calcico delle ossa* e se questa variazione non tocca cifre molto alte, dobbiamo però considerare che nel solo coniglio ucciso dopo oltre due mesi (il 5°) la diminuzione è molto più accentuata di quanto non sia negli altri uccisi in periodi variabili da 2 a 10 giorni. Specialmente spiccata appare la diminuzione nella sostanza nervosa, minore in quella del fegato, milza e reni.

Possiamo quindi ritenere che per la mancata azione del timo, il calcio è diminuito in tutti i tessuti ed è eliminato in maggior copia dall'organismo attraverso i reni e l'intestino.

Modificazioni del magnesio. — Anche il magnesio subisce notevolissime variazioni nel suo metabolismo per effetto della timectomia.

L'eliminazione totale è in tutti i casi aumentata per aumento concorde dell'eliminazione urinaria, ma più ancora e prevalentemente di quella fecale; passando da gr. 0,132 a gr. 0,150 e da gr. 0,126 a gr. 0,161 in due dei casi con variazioni che rappresentano cifre ragguardevoli, quando si pensi che si tratta di coniglietti del peso massimo di gr. 300 e di un canino del peso di gr. 175.

Il contenuto del sangue aumenta non così fortemente come quello del calcio ma altrettanto decisamente passando nel primo caso da millig. 2 % a millig. 4 % e nel terzo da millig. 0,8 % a millig. 1,65 %, nel quarto da millig. 2,12 % a millig. 4,48 % e nel secondo caso, finalmente, con un aumento eccezionale da millig. 2,27 a millig. 8,6 %.

Nei tessuti invece si ha diminuzione, ed in prima linea nei muscoli, specialmente nel terzo e nel sesto caso, mentre nel sangue il contenuto è fortemente aumentato ed egualmente è aumentata l'eliminazione. Anche nel tessuto osseo, la diminuzione è netta, ma però è meno accentuata di quella del calcio. Ed egualmente diminuito in discreta misura appare il contenuto degli altri tessuti, specialmente del cervello e del fegato.

Abbiamo dunque negli animali estimizzati una serie di modificazioni nel comportamento generale, nella reazione del sangue e nel comportamento degli elementi minerali, come il Ca, ed il Mg. che dimostrano come l'organismo reagisca in essi in modo ben diverso, e più precisamente in modo opposto, a quello con cui reagisce all'asportazione delle paratiroidi: variazioni verso l'acidosi della reazione del sangue, aumentata l'eliminazione totale di Ca. e Mg., loro aumento, notevolissimo per il Ca. nel sangue, aumento del Ca. ionico, impoverimento dei tessuti specialmente quello muscolare, quello osseo e quello nervoso in elementi minerali. Sono questi in sintesi i fenomeni che caratterizzano la mancata azione sull'organismo del timo e che, come ho detto, sono diversi da quelli che si verificano nella tetania infantile e nelle tetanie sperimentali paratiroido-prive e da alcalini.

È evidente che l'impoverimento dei tessuti in Ca. e Mg. è da porre in relazione alla forte eliminazione dall'organismo di questi elementi, favorita certamente dalle modificazioni dell'equilibrio acido-basico, le cui variazioni opposte, verso l'alcalosi, favoriscono invece una precipitazione dei sali di Ca. specialmente in alcuni tessuti, ed in tutti i casi sempre nel muscolo. Non è da escludersi che queste modificazioni siano da porsi in rapporto ad alterazioni dei fosfati alcalini.

Ma l'eguale aumentata eliminazione di Ca. e Mg. Mac Collum e Volgtlin hanno osservato nelle tetanie paratiroido-prive, ed essi attribuiscono appunto alle paratiroidi una funzione regolatrice dell'azione nell'organismo del Ca. e del Mg. non solo in rapporto allo scheletro del quale sono importanti costituenti, ma anche in rapporto al ricambio del tessuto nervoso, del quale gli ioni Ca. e Mg. moderano l'eccitabilità. La loro deficienza quindi favorisce l'ipereccitabilità che però Aschenheim pone in rapporto non tanto ad una loro diminuzione assoluta, quanto alle alterazioni del loro rapporto col potassio e col sodio.

Osservo però che nelle esperienze da me riportate in altro lavoro sulla tetania paratiroidopriva, io non ho mai potuto osservare questo aumento di eliminazione, ma bensì una diminuzione.

Comunque, negli animali timectomizzati delle mie esperienze, la perdita notevole di Ca. e di Mg. non ha prodotto fenomeni di tetania nè aumento della eccitabilità neuro-muscolare.

Questo comportamento trova, a mio avviso, la *sua logica spiegazione nel fatto che il Ca. ed il Mg. ionico non diminuiscono ma aumentano anzi leggermente nel sangue e che la diminuzione e quindi l'impoverimento dei tessuti avviene esclusivamente a carico dei sali inerti, legati in combinazioni inattive*

che vengono ceduti al sangue che se ne sovraccarica per poi eliminarli attraverso il filtro renale e l'intestino.

Secondo tale concezione l'organismo può rimanere notevolmente impoverito di sali di Ca. e di Mg. senza che si determini in esso alcuna alterazione funzionale a carattere tetanico.

Esaminata sotto tale aspetto l'azione del timo, non possiamo dunque accettare la teoria che assegna ad una sua lesione o disfunzione la genesi delle manifestazioni tetaniche, che potrebbe piuttosto essere attribuita secondo il concetto di Uhlenhuth ad una sua iperfunzione o ad una mancata neutralizzazione della sua azione normale.

Ho già accennato che probabilmente le variazioni dell'equilibrio acido-basico sono legate ad una perdita o comunque ad una modificazione dei fosfati. Conoscendo l'azione tetanizzante del fosfato bibasico di sodio introdotto nell'organismo per via sottocutanea, ho voluto studiare in un altro gruppo di esperienze, a complemento delle prime, come ed in quale misura l'azione del fosfato alcalino di sodio riesca tetanizzante in giovani conigli precedentemente estimizzati.

In due coniglietti così trattati ed in un controllo normale di eguale peso e della stessa nidiata, ho perciò iniettato negli stessi periodi di tempo dosi uguali di fosfato alcalino di sodio ottenendone i risultati esposti nella seguente tabella:

Esperienza	Data	Soggetto dell'esperimento	Trattamento	Riserva alcalina totale del sangue in millg. di soda ‰	Concentrazione in H ioni del plasma a 37°	Contenuto del plasma in CO_2 a 37°	Comportamento del calcio			Comportamento del magnesio	
							Nel sangue				
							Calcio totale millg.%	Calcio ionico millg.%	Eliminazione totale gr.	Nel sangue millg. %	Eliminazione totale gr.
VIII.	4-5-925	Coniglietto grigio peso gr. 260	Condizioni normali. *Coniglio controllo.*	225	7.34	61	12.1	1.98	0.135	1.74	0.11
	8-5		Iniezione alle ore 8 di gr. 1 di fosfato alcalino di sodio in soluz. acquosa. Forti accessi tetanici.								
	9-5		*Ore 16* Iniezione di gr. 15 di fosfato come sopra alle ore 8.	319	7.48	65.8	8.5	1.64	0.104	1.16	0.094
			Ore 18 Il coniglio muore alle ore 20.	393	7.53	70.2	5.4	1.34	—	0.84	—

IX.	4-5 925	Coniglietto bianco peso gr. 240	Condizioni normali.	202.6	7.35	58.5	12.2	2.49	0.110	1.86	0.097
	6-5		Estimizazione totale.								
	8-5		*Ore 9* Dosaggio subito dopo iniezione sottocutanea di gr. 1 di fosfato alcalino di sodio.	133.82	7.33	54.8	28.8	2.8	0.141	2.91	0.136
	9-5		*Ore 16* Si ripete alle ore 9 la iniezione con gr. 1 ½ di fosfato alcalino.	176.24	7.42	62.3	17.2	1.13	—	1.47	—
	10-5		*Ore 16* Notevoli fenomeni accessuali di tetania che si ripetono fino alle prime ore del mattino del 10 nelle quali muore.	297.92	7.46	71.5	9.4	1.44	—	1.36	0.118
X.	3-5-925	Coniglietto grigio peso gr. 245	Condizioni normali.	223.54	7.35	64.5	10.96	2.28	0.126	1.37	0.163
	6-5		Estimizazione totale.								
	8-5		Dopo aver praticato il dosaggio, alle ore 8 si inietta sotto cute gr. 1.00 di fosfato alcalino di sodio, determinando insorgenza di fenomeni tetaniaci.	117.4	7.33	58.2	19.7	2.64	0.181	1.95	0.197
	9-5		Si dosa alle *Ore 17* Si ripete il trattamento alle ore 11, con gr. 1.5.	148.9	7.40	65	14.1	1.98	—	1.19	—
	10-5		*Ore 18* Si ripete il trattamento come il giorno preced. alle ore 8.	255.3	7.42	74.6	8.4	1.67	0.133	1.47	0.121
			Ore 12 Muore con fenomeni di profonda tetania alle ore 17.	308.5	7.47	77	7.9	1.43	—	1.31	—

In tutti e tre i conigli la somministrazione sottocutanea di fosfato bibasico di sodio, determina l'insorgenza di fenomeni tetanici convulsivi netti simili a quelli che io ho già descritto in altro mio lavoro e che altri Autori hanno osservato. Ma nei due coniglietti estimizzati che presentano prima del-

l'iniezione una notevole prostrazione generale, i fenomeni insorgono più tardivamente e più blandamente e gli accessi paiono avere una minor durata. La morte interviene con le stesse dosi usate per il controllo, ma un pochino più tardi.

La reazione del sangue tende a ritornare al tipo alcalotico ma la concentrazione degli H ioni non sale nei due conigli estimizzati tanto quanto nel controllo.

Il contenuto di Ca. e di Mg. nel sangue che era aumentato dopo la timectomia diminuisce e diminuisce sopratutto il Ca. ionico.

In conclusione il quadro sempre grave della tetania da fosfato alcalino, ha un decorso più lento, il che contrasta evidentemente con l'ipotesi che sia la mancanza del timo a determinare un'azione tetanizzante, perchè in tal caso si sarebbero dovute sommare le due azioni tetanizzanti del timo e del fosfato alcalino, per dare un decorso più rapido ed un quadro più violento.

D'altro canto però noi osserviamo che in animali adulti nei quali è già avvenuta la involuzione completa del timo, l'asportazione delle paratiroidi determina l'insorgenza di fenomeni mortali di tetania che non possono più essere attribuiti ad un veleno tetanizzante del timo.

Egualmente in una prova di controllo che io ho voluto condurre in un coniglietto di gr. 350 precedentemente estimizzato, l'asportazione delle quattro paratiroidi ha determinato già dopo 26 ore l'insorgenza di notevoli fenomeni convulsivi riusciti mortali all'inizio del terzo giorno, confermando così la indipendenza della loro origine dal timo stesso.

Dobbiamo quindi imporci una più severa valutazione nel giudicare l'influenza della funzione timica nella patogenesi della tetania, ma se una funzione tetanigena si può attribuire a questa ghiandola, essa non dev'essere posta in rapporto ad una deficiente funzione, le cui conseguenze nei giovani organismi si traducono, almeno per quanto riguarda le manifestazioni generali, le alterazioni del Ca. e del Mg. e della reazione del sangue, in dati opposti a quelli che si verificano nella tetania infantile e nella tetania paratiroido-priva e da alcalini. Più logico sarebbe invocare un'iperfunzione la quale potrebbe anche essere collegata a modificazioni di qualche prodotto del ricambio intermedio proteico quali i corpi creatinici, notoriamente legati ai corpi guanidinici, il cui metabolismo viene modificato, come io ho avuto occasione di osservare, dall'influenza del timo.

È piuttosto per un'altra alterazione che noi possiamo invocare forse la deficienza degli ormoni timici e cioè per il rachitismo, per la fragilità ossea, per quelle lesioni dello scheletro che comportano una forte perdita di Ca. e di Mg. È infatti nell'acidosi del sangue, nella eliminazione fortemente aumentata di Ca. e Mg., nel rapido impoverimento di questi elementi nei tessuti specialmente in quello osseo che è possibile constatare nel quadro rachitico, che noi troviamo una notevole concordanza con le alterazioni provocate dalla timectomia e le basi per ammettere quindi, per lo meno come probabile, che l'origine delle alterazioni rachitiche le cui manifestazioni coincidono appunto preferibilmente col periodo nel quale normalmente si svolge la maggiore atti-

vità funzionale del timo possa essere in una disfunzione che colpisce la ghiandola per una qualsiasi causa tossica od organica.

Segni evidenti di rachitismo successivi all'estirpazione del timo, hanno rilevato Matti, Cozzolino, Basch, Renton e Robertson, e se Mac Clure e Park sono riusciti a determinare le stesse lesioni nei controlli non timectomizzati, in rapporto allo speciale trattamento in gabbia e all'alimentazione, ciò, come osserva giustamente Frontali, non infirma i rapporti fra timo e ossificazione, nè è da escludere a mio avviso che nei detti controlli di Mac Clure e Park, lo speciale tenor di vita non avesse potuto provocare precisamente uno stato di speciale ipo-funzionalismo nel timo.

Aschenheim ritiene possibile attribuire ad un'unica causa patogenetica rachitismo, osteomalacia e spasmofilia, malattie nelle quali predomina egualmente un grave disturbo del metabolismo del Ca., del quale egli cerca l'origine nell'alterata funzione delle ghiandole a secrezione interna che ne regolano il ricambio. Ma fra queste, è ad una disfunzione timica che egli attribuisce più particolarmente i disturbi speciali che provocano il rachitismo, ad una disfunzione delle ghiandole genitali quelli che portano all'osteomalacia, ed a probabili alterazioni paratiroidee quelli che portano alla spasmofilia. Anche Hart però non ritiene nettamente stabilito il rapporto timo-rachitismo per il quale egli pensa piuttosto ad un disturbo del metabolismo da alterazione congenita pluriglandolare del sistema endocrino.

Altre alterazioni diverse dal rachitismo, ma sempre a carico del tessuto osseo, in rapporto ad una deficiente o mancante funzione timica, hanno riscontrato Close, Vogt e Soli che hanno osservato un difetto dell'ossificazione periostea con tendenza a fratture spontanee; Fiore e Franchetti che provocando l'involuzione del timo in topi e conigli giovani hanno determinato arresto di sviluppo dello scheletro con assottigliamento delle ossa. Lesioni simili ha descritto Frontali in una bambina di 33 giorni con fratture spontanee multiple che presentava all'autopsia sclerosi del timo con degenerazione linfoide ed atrofia degli elementi epiteliali. Ed è notevole la coincidenza che esiste fra i fatti da me osservati nelle esperienze che ho riportate ed il leggero aumento del contenuto calcico nel sangue accompagnato da un'aumentata eliminazione osservata in questo caso da Frontali.

È certo, come ritiene Pacchioni, che non è possibile stabilire delle formule assolute ed assegnare ad ogni sistema ghiandolare endocrino un *tantum* fisso di responsabilità e di partecipazione a questo od a quel fenomeno morboso, date le molteplici strette correlazioni funzionali fra i diversi sistemi, che fanno invocare ancor oggi, da parecchi ricercatori, l'origine pluriglandolare del quadro della spasmofilia, ma tuttavia ritengo che dalle ricerche che ho esposto, possa trarsi un discreto criterio per escludere nella patogenesi della tetania l'influenza del timo per effetto di una sua deficiente funzione.

CONCLUSIONI GENERALI.

1) La timectomia totale praticata in giovani animali, non determina, quando siano state rispettate le paratiroidi, insorgenza di manifestazioni tetaniche.

2) Essa determina invece modificazioni notevoli nell'equilibrio acido-basico spostandolo verso valori di alcalinità più bassi per diminuzione della concentrazione degli H ioni del plasma, della riserva alcalina, ed in modica misura del suo contenuto in bicarbonato.

3) Per effetto della timectomia aumenta costantemente e notevolmente la eliminazione del calcio e del magnesio, il loro tenore nel sangue, e sopratutto aumenta leggermente il tasso del calcio ionico nel sangue stesso.

Diminuisce invece il loro tenore nei tessuti specialmente nel muscolo, tessuto osseo e tessuto nervoso che ne rimangono notevolmente impoveriti.

4) Alla costanza e spesso all'aumento del calcio ionico del sangue e probabilmente anche del magnesio deve attribuirsi la mancata insorgenza di fenomeni tetanici, malgrado la forte eliminazione di calcio e magnesio, perchè questa avviene essenzialmente per i sali allo stato inattivo.

5) L'azione tetanizzante del fosfato bibasico di sodio si svolge nei giovani animali estimizzati più lentamente che nei controlli normali.

6) La paratiroidectomia praticata ad animali preventivamente estimizzati, determina egualmente insorgenza di fenomeni mortali di tetania.

7) Non appare provata l'azione tetanizzante di una deficiente funzione del timo, ma è piuttosto ad una iperfunzione che può attribuirsi un meccanismo tetanizzante.

8) La influenza di una disfunzione timica per deficiente funzionalità, può piuttosto essere invocata nella patogenesi di altre forme con alterazioni del tessuto osseo, quali il rachitismo e la fragilità ossea.

Sassari, settembre 1925.

BIBLIOGRAFIA.

Aschenheim E. Jahrb. f. Kinderh., aprile 1914, pag. 446.

Basch. Wien. Klin. Wochens., 3 giugno 1903.

Id. *Ueber die Ausschaltung der Thymusdrüse.* Jahrb. f. Kinderh., vol. 64, 1906, pag. 285.

Brawning W. *Un caso interessante di epilessia di origine timica.* Medical Record, n. 25, vol. 91.

Bracci C. *Timo e ricambio del calcio.* Riv. di Clin. Pediat., 1905, fasc. VIII.

Cozzolino O. *Deformazione dello scheletro degli arti nei giovani conigli in seguito alla ablasione del timo.* La Pediatria, 1907, pag. 620.

Francioni. Atti dell'VIII Congresso di Pediat. Ital., 1916.

Franchetti e Fiore. Ibid.

Franchetti. *Timo e patologia infantile.* Firenze, Nicolai, 1914.

Gismondi A. *La patologia del timo nell'infanzia.* Genova, L'Universale, 1915.

Hart. *Thymus and Rachitis.* Berlin. Klin. Woch., 1914, n. 28.

Honeigmann. *The Thymus and Tetany.* Journ. of Physiol., vol. 53, 1919.

Frontali G. *Fragilità ossea congenita e timo.* Riv. di Clin. Pediat., fasc. V, 1920.

Klose e Vogt. Beitr. z. Klin. Chirurg., vol. 79, 1910.

Macciotta G. *Studi e ricerche sulla tetania.* I. Studi Sassaresi, S. II, agosto-sett. 1925.

Matti. Erghebn. d. inn. Med. u. Kinderheil., vol. 10, 1913, pag. 1.

Mello Leitao. Archiv. Brasilianos de Medicina, pag. 263, 1911.

Netter. Berl. Klin. Woch., n. 3, 1904.

Pacchioni. Atti dell'VIII Congresso Italiano di Pediatria, 1916.

Pende N. Endocrinologia, ediz. 1923.

Pepere. La Rif. Medica, n. 50, 1914.

Pincherle e Maggesi. *Spasmofilia ed alterazioni endocrine.* Riv. di Clin. Pediatrica, 1920, fasc. 10.

Parck e Mc Clure. *The results of thymus extirpation in the dog.* Am. Journ. of Diseases of Childr., 1919, vol. 18, pag. 317.

RENTON e ROBERTSON. *Thymectomy and its relationship to rickets.* Journ. of Pathol. and Bacter., vol. 21, 1916.
SIMONINI. R. Atti dell'VIII Congresso di Pediatria Italiana, 1913.
SOLI U. *Modificazioni dello sviluppo delle ossa negli animali privati di timo.* Arch. It. di Biol., vol. 53, pag. 217, 1909.
ID. *Influenza del timo sul ricambio del calcio nei polli adulti.* Patolog., Genova, vol. III, 1910, pag. 18.
THIROLOIX e BERNARD. Tesi di Parigi, 1894, Ambrosini.
UHLENHUTH E. *The Antagonism betwen thymus and Parathyroid glands.* Journ. of general fisiol., 1918, p. 23.
ID. *Further proof. of the existence of a specific telany producing substance in the thymus gland.* Journ. Gen. of Physiol., 1918, pag. 33.
ID. Ibid., gennaio 1919.
ZAMORANI V. *Sindromi tetanoidi dell'infanzia.* Tip. Tredici, Genova, 1924.

II.

OSPEDALI RIUNITI DI ROMA - REPARTO ISOLAMENTO
Primario: Prof. T. PONTANO

Contributo alla conoscenza della gangrena spontanea delle estremità.

(Malattia di Winiwarter)

per il dott. EDMONDO VENEZIAN, assistente.

Nel 1879 Winiwarter per primo descrisse un'affezione morbosa consistente in una lesione vascolare degli arti con esito in obliterazione del lume e conseguente mortificazione dei tessuti: a tale sindrome, che appariva in individui robusti, nel resto sani, senza una causa apprezzabile, egli dette il nome di endoarterite obliterante. Sinonimi sono: tromboangioite obliterante, gangrena spontanea delle estremità, gangrena angiosclerotica, nomi tutti basati sui sintomi clinici e anatomici dell'affezione; chè se tutti gli AA. posteriori si trovan d'accordo nella descrizione clinica ed anatomica, tuttora oscura è la etiopatogenesi del morbo.

Il seguente caso capitato all'osservazione nel Reparto Isolamento dell'Ospedale Policlinico, diretto dal prof. Pontano, è un tipico esempio di questa malattia.

Z. L., di 24 anni, contadino; modico bevitore; discreto fumatore. Le anamnesi famigliare e personale non offrono nulla di particolare ove si eccettui una forma influenzale piuttosto grave, sofferta dal paz. all'epoca della pandemia. I parenti dicono che il paz. è stato sempre « nervoso » di carattere: di umore vario e spesso, senza causa, taciturno e triste.

L'inizio subdolo della malattia rimonta al gennaio '22 nella quale epoca il paz. prestava servizio militare, e i primi sintomi consistettero in dolori a tipo reumatoide, passeggeri, dell'arto inferiore sinistro. Quando nel giugno seguente egli venne congedato, la gamba sinistra si presentava notevolmente diminuita di volume e il paz. trascinava l'arto con difficoltà. Inoltre i dolori erano divenuti più forti, persistendo talvolta per uno fino a 4-5 giorni e durante questi periodi la gamba si presentava pallida, fredda, insensibile come quella di un cadavere. Afferma il paz. che se allora poneva l'arto in un bagno

caldo esso rapidamente riacquistava l'aspetto e il colorito normali per perderli di nuovo però non appena cessata l'azione del calore.

Un sanitario fece diagnosi di nevrite e consigliò delle applicazioni elettriche, che non giovarono affatto al paziente, il quale negli ultimi tempi era costretto durante la maggior parte del tempo a letto. Ai primi di febbraio del '25 è comparsa sul bordo esterno dell'alluce sinistro una piccola macchia brunastra circondata da un alone chiaro. La lesione si è andata da allora gradatamente estendendo. Da una settimana circa è comparsa febbre.

Status (28 febbraio 1925). — Condizioni generali cattive: denutrizione, stato tossico. Lingua arida. Temp. 38,2. Polso frequente, molle. Negativo l'esame degli organi interni e quello del sistema nervoso. Arto inferiore sinistro ipotrofico, più freddo di quello dell'altro lato. Gangrena umida dell'alluce, che si estende sul dorso del piede per circa 4-5 cm., occupa verso l'esterno lo spazio interdigitale e si arresta dal lato plantare alla plica digito-plantare. Al limite della zona necrotica v'è un alone violaceo, che indica la progressione del processo. Nulla nelle urine. R. W. negativa nel sangue e nel liquor. Globuli rossi 3.990.000, globuli bianchi 6.700. Pressione arteriosa 118 (Riva Rocci). Coll'oscillometro del Pachon si riscontrano piccole oscillazioni verso la metà della coscia sinistra: al disotto nessun accenno di polso. Pulsazioni normali nelle arterie dell'arto inferiore destro. La radiografia non mostra alterazioni apprezzabili a carico delle ossa del piede sin.

Praticammo pure nel nostro paz. alcune ricerche sulla funzionalità del sistema nervoso vegetativo: le varie prove istituite al proposito dimostrarono concordemente una notevole ipereccitabilità dei due sistemi, ma prevalentemente del simpatico (fenomeno oculo-cardiaco intensamente positivo. Frequenza del polso aumentata dalla adrenalina e dall'atropina fino all'abolizione del fenomeno o.-c.).

Il 3 marzo il prof. Giglio, aiuto chirurgo del Reparto, praticò sul tronco della femorale sinistra una simpatectomia periarteriosa alla Lériche. Scoperto il fascio nerveo-vascolare riesce difficile l'identificazione dell'arteria perchè di dimensioni ridottissime (simili a quelle d'una radiale un po' voluminosa); alla palpazione essa è come un cordone duro, non pulsante. La vena è dilatata, discretamente aderente all'arteria. Lo sgusciamento di questa dalla guaina, che è assai aderente, riesce particolarmente difficile: lo si pratica per una lunghezza di circa 10 cm. Nei giorni seguenti fu constatato un certo miglioramento nelle condizioni generali e in quelle locali dell'arto: questo si presentava di colorito normale fino al collo del piede e caldo al tatto. Però la gangrena, che nei primi giorni pareva essersi arrestata, riprendeva in seguito a progredire, e il giorno 8 marzo si procedette all'amputazione (prof. Giglio) al terzo superiore della gamba con processo a due lembi disuguali: la ferita venne suturata parzialmente. Il decorso post-operatorio fu favorevole: rapidamente il paz. si rimise nelle sue condizioni generali. Alquanto più tempo richiese la riparazione della ferita operatoria. Attualmente il paz. è ancora degente nel Reparto e dovrà essere sottoposto a un nuovo lieve intervento, destinato a demolire una parte del moncone tibiale, sporgente dalla piaga.

L'esame del pezzo anatomico non dimostrava, salvo la gangrena umida invadente dell'avampiede, alterazioni grossolane dei muscoli e delle ossa. Procedendo alla ricerca delle arterie tibiale anteriore e posteriore si trova che i fasci nerveo-vascolari sono come compresi in una ganga fibrosa bianco-grigiastra per modo che la presenza di vasi si può palesare solo con tagli trasversali.

Solo in tale maniera si può rilevare che la tibiale anteriore è notevolissimamente impiccolita: le pareti sono ispessite, il lume ristretto e spostato eccentricamente.

In luogo della tibiale posteriore si trovan poi molte piccole arterie (il vaso più grande ha un diametro di circa 2 1/2 mm.) col lume assai ristretto o addirittura scomparso e sostituito da un tessuto fibroso grigiastro.

L'esame microscopico di pezzi tratti dai fasci nerveo-vascolari, e dai muscoli e colorati coi comuni metodi dimostra che nelle arterie di tipo muscolare e misto tutte le tuniche sono colpite.

Predomina in esse l'ispessimento dell'intima connettivale con neoformazione di fibrille elastiche (tipo rigenerativo di Jores). In altri vasi più piccoli invece la proliferazione dell'intima è quasi assente e vi si rileva solo una notevole ipertrofia della tunica muscolare.

Altrove il lume del vaso è scomparso e non si può più parlare di intima: all'interno dell'elastica interna esiste un tessuto connettivale denso, solcato da vasi neoformati del tipo arterioso e venoso, che mostrano un endotelio qua e là circondato da fibre muscolari ed elastiche. In mezzo a questo tessuto connettivale, costituito da fibre e da gran numero di cellule si osservano anche zolle di emosiderina, libere o incluse in elementi cellulari.

A carico dell'elastica interna, notevole, specie in certi vasi, il suo slaminamento per cui si hanno due o più grosse lamelle elastiche e la comparsa accanto ad essa di numerose fibrille elastiche neoformate.

La media è anch'essa più o meno lesa: vi si notano ipertrofia della muscolatura, presenza di fibre connettivali, irregolarmente inframezzate fra quelle muscolari, e inoltre numerose lamelle elastiche.

L'elastica esterna è pure in qualche sezione molto sviluppata.

L'avventizia è più o meno inspessita, ricca di fibre connettivali spesse, povera di nuclei, mal delimitata dalle parti circostanti.

Da notare che i ramuscoli arteriosi più piccoli e i capillari non presentano alterazioni apprezzabili.

Le vene accompagnanti le arterie mostrano pareti notevolmente aumentate di spessore per presenza di una grande quantità di elementi connettivali e dell'ipertrofia delle fibre muscolari: il lume è ristretto o talora addirittura scomparso.

I nervi non presentano alterazioni apprezzabili, salvo in alcuni un ispessimento lieve del perinevrio.

Nessuna lesione è rilevabile a carico delle fibre muscolari.

Le figure rappresentano due degli aspetti più caratteristici del quadro anatomo-patologico.

La fig. 1 mostra un'arteria di circa 1/2 mm. di diametro: il lume è occupato da un trombo nel quale chiaramente si vedono le zolle di pigmento ematico e numerosi vasi sanguigni neoformati, alcuni dei quali presentano finissime reti elastiche nella parete. Degna d'interesse la neoformazione di tessuto elastico a grosse lamelle a carico dell'elastica interna. Numerose lamelle elastiche si veggono anche nella media che ha limiti indistinti verso l'avventizia. La grossa vena vicina presenta pure un ispessimento irregolare delle tuniche e un'abbondanza considerevole di tessuto elastico.

La fig. 2 rappresenta la sezione di un'arteria del diametro massimo di quasi 2 mm.: l'avventizia è poco delimitata dalle parti circostanti, ricca di fibre e povera di cellule.

L'elastica esterna risulta di numerosissime lamelle elastiche riunite in strati compatti. Nella media si contengono fibrille elastiche irregolarmente disposte (in accumuli e in strati più densi in prossimità dell'elastica interna), numerosi vasi a pareti ben distinte, spesso muniti di un'evidente muscolatura, e capillari riconoscibili per il loro endotelio. Tra le fibre muscolari della me-



FIG. 1 (oc. 3, obb. 3).



FIG. 2 (oc. 3, obb. 3).

dia si trovano inoltre elementi mononucleati di varia dimensione. L'elastica interna presenta alterazioni notevoli: a tratti si osservano due grosse lamelle elastiche separate da un connettivo ricco di fibre elastiche.

Un tessuto connettivale ricco di cellule occupa tutto il lume del vaso e contiene vasi neoformati del tipo arterioso e venoso. In alcuni di essi evidentissimi l'endotelio e la media con fibre muscolari ed elastiche. In questo tessuto si osservano pure dei blocchetti di emosiderina contenuti in elementi cellulari.

Il caso è quanto mai tipico: date l'anamnesi e le risultanze dell'esame non poteva venire in discussione che una gangrena neuropatica.

Ma la mancanza di simmetria, l'estensione e l'invadenza del processo e specialmente l'assenza di polso nell'arto affetto la facevano escludere abbastanza facilmente. Notevole nel nostro paz. l'aver potuto riscontrare in vivo le condizioni dell'arteria femorale e il miglioramento, per quanto passeggero, indotto dalla simpatectomia nelle condizioni circolatorie di gran parte dell'arto.

Non sarà forse inutile ch'io ricordi in breve accanto alla precedente, la storia di un altro paziente deceduto circa un anno fa al III Padiglione del Policlinico.

B. F., anni 46, impiegato. — Anamnesi famigliare e personale negative. R. W. ripetutamente negativa nel sangue e nel liquor. In seguito a trauma di guerra il paz. aveva subìto un'amputazione al terzo medio della gamba destra. Inizio del male nell'ottobre 1922 con senso di freddo e formicolii all'arto inferiore sinistro. In seguito dolore e macchie rosso-cianotiche, con zona d'infiltrazione sottoepidermica, persistenti: dolori e manifestazioni cutanee scomparivano con applicazioni calde. Nell'agosto '23 l'arto era notevolmente diminuito di volume e in corrispondenza di alcune delle macchie sulla regione calcaneare e sul dorso del piede si venivano stabilendo 4 ulcerazioni pianeggianti a margini netti, a fondo deterso con scarsissima secrezione. Il piede e l'estremità inferiore della gamba si presentavano umidi per edema e di un colorito violaceo. In tali condizioni il paz. entrò in Clinica Chirurgica dove gli venne praticata, il 1° dicembre 1923, una simpatectomia periarteriosa dell'a. femorale. Questa si presentava di calibro alquanto inferiore alla norma, dura, e con pulsazioni appena percettibili. Il paz. non ricavò nessun giovamento dall'intervento, anzi ben presto comparve una gangrena secca del piede, che progredendo minacciosamente rese necessaria un'amputazione (10 dicembre '23) al terzo medio della gamba. Dopo un miglioramento transitorio le condizioni del paz. andarono di nuovo aggravandosi: il 5 febbraio 1924 obitus con anuria.

Non vennero praticate ricerche istologiche, ma la diagnosi riesce ugualmente indubbia: la storia e il reperto in vivo d'una arteria femorale profondamente modificata, parlano chiaramente per una forma tipica di gangrena spontanea.

Stimo opportuno riassumere a proposito di questi casi le principali cognizioni che si hanno riguardo alla Endoarterite obliterante del Winiwarter.

Eziologia.

Su questo punto pochissimi sono i fatti acquisiti, molte in compenso e disparate le ipotesi.

È da tutti riconosciuto che la malattia predilige i maschi (99 % dei casi secondo Buerger) e che i primi sintomi si rendono manifesti verso il terzo decennio di vita: in senso più lato fra i 20 e i 40 anni. Alcuni autori (Buerger,

Meyer) hanno trovato fra i loro ammalati un assoluto predominio degli individui di religione ebraica: specialmente ebrei galiziani e polacchi. D'altra parte sembra che la malattia sia stata osservata meno raramente che altrove in Giappone, in Russia, in alcune regioni della Germania.

Quanto alla professione pare che siano predilette quelle che richiedono una stazione eretta prolungata.

È accertato che sede preferita della malattia sono gli arti inferiori: non rara è la bilateralità (il secondo arto viene colpito per lo più da 1 a 4 anni dopo l'insorgere della affezione nell'altro).

Nella maggior parte dei casi, e questa sarebbe anzi una delle caratteristiche della malattia, si tratta di individui che hanno sempre goduto ottima salute. In particolare in nessuno dei casi descritti come tipici vi è traccia di lues, di affezione renale o cardiaca o del ricambio.

In alcuni casi per contro venne richiamata l'attenzione, fra i precedenti degli ammalati, sull'azione del freddo (nelle trincee, in guerra, nei due casi di Haller), sull'abuso di tabacco, su una dieta esclusivamente vegetariana.

Più spesso si trova menzionata una « diatesi neuropatica » non meglio definita. Il marcato squilibrio funzionale del sistema nervoso vegetativo da noi riscontrato non era stato precedentemente descritto. Ci siamo limitati a menzionare il fatto senza volere avanzare ipotesi circa i suoi rapporti con la etiopatogenesi del morbo in questione, anche per le troppo grandi incertezze esistenti nell'interpretazione dei fenomeni osservati.

Ma fin qui si è parlato di momenti causali che possono avere un'importanza come coadiuvanti.

Come causa efficiente venne sospettata da molti un'origine infettiva; da altri venne incolpata una alimentazione unilateralmente vegetariana.

Secondo Oppenheim si deve distinguere un fattore endogeno consistente in un difetto congenito del sistema vascolare, in un insufficiente sviluppo di un distretto vasale e un fattore endogeno dato da un lavoro muscolare eccessivo. Come ulteriore fattore endogeno aggiunge una diatesi neuropatica.

Da alcuni si pensò ad alterazioni primitive della crasi sanguigna. In particolare venne dimostrato da AA. giapponesi (Mayesima) che in questa malattia la viscosità del sangue era più o meno aumentata, e su ciò venne fondato un metodo di cura come vedremo. Si ricorda da Meyer a tal proposito che la viscosità del sangue è maggiore negli uomini che nelle donne.

Circa i possibili rapporti della malattia descritta dal Winiwarter con le cosidette gangrene neuropatiche, si deve riconoscere che nulla si sa di preciso. Se nei casi un po' avanzati riesce possibile distinguerla dal Morbo di Raynaud (vedi appresso: Diagnosi), non così può essere nei casi incipienti, allorchè non vi sono che dolori e transitori disturbi di circolo. D'altra parte si ricordi che lesioni delle arterie furono descritte in casi tipici di Raynaud e si comprenderà come alcuni AA. finiscano per confondere gangrene angiopatiche e gangrene neuropatiche in un solo gruppo.

Anatomia patologica e patogenesi.

Le alterazioni più notevoli sono quelle a carico delle arterie.

Sono lese generalmente solo arterie medie e piccole — profonde e super-

ficiali senza distinzione — di un arto, o di due se la lesione è bilaterale; ma non tutti i vasi di una parte sono egualmente affetti. Per lo più si trova che la poplitea è particolarmente lesa, mentre le due tibiali e la peroniera presentano alterazioni assai minori. In molti di questi casi la pedidia era del tutto sana, ciò che parla contro un progredire del processo dall'estremità distale all'estremità prossimale dell'arto, pensato da alcuni.

L'arteria femorale può essere semplicemente ridotta di volume, con un lume ristretto, oppure è anch'essa completamente obliterata.

In un caso di Telford e Stopford fu constatata (in vivo, durante un intervento per ulcera duodenale perforata) la lesione dell'iliaca esterna ed interna d'un lato: entrambe apparivano come due cordoni duri, non pulsanti: il paziente guarì dopo l'amputazione sopracondiloidea della coscia.

Abbiamo visto che nel nostro caso in luogo dell'arteria tibiale posteriore v'erano molte piccole arterie per la maggior parte trombosate: il reperto venne già da altri descritto e interpretato come un'anomalia congenita, dato che non si riscontra traccia in questi casi di una tunica muscolare comune.

Le lesioni macro- e microscopiche riscontrate dai vari AA. non differiscono di molto da quelle da noi più sopra diffusamente descritte.

L'alterazione principale è sempre a carico dell'intima, ma anche le altre tuniche non sono risparmiate.

Quanto alle vene esse presentano lesioni consimili sebbene più irregolarmente distribuite: possono trovarsi ammalate così le superficiali come le profonde.

Degno d'interesse e caratteristico secondo Buerger il frequente reperto di una tromboflebite migrante delle vene superficiali, che dà occasione alla formazione di noduli cutanei, i quali possono risolversi per la canalizzazione del trombo.

I nervi talvolta non presentano alterazioni, talaltra vi si nota un ispessimento più o meno notevole del perinevrio.

Si trovano descritte da alcuni anche lesioni degenerative delle fibre muscolari.

Nell'interpretazione di queste lesioni le opinioni dei varii AA. sono tutt'altro che concordi. Da una parte vi sono alcuni (Winiwarter, Borchard, Sternberg, Schum) che ammettono si tratti di un'endoarterite proliferante primaria che può giungere fino all'obliterazione del lume. Altri invece, come Zoege von Manteuffel e Weiss, pensano a una trombosi primitiva che sarebbe dovuta ad alterazioni, talvolta neppure visibili, dell'intima. Consecutivamente si avrebbe l'organizzazione del trombo e il quadro definitivo potrebbe essere, in caso di trombosi parietale, quello d'un ispessimento dell'intima.

Inoltre mentre vi sono di quelli che sulla base dei reperti descritti, pensano trattarsi di un'affezione a sè, tutta speciale, altri negano questo e o fanno rientrare le lesioni nel dominio dell'arteriosclerosi, come Buerger, o come Haga, Köster e Rindfleisch, considerano la lesione come luetica, anche se la lues manca nell'anamnesi.

Tutte queste discussioni hanno un'importanza relativa: il risolvere la prima questione se qua e là può riuscire facile, alcune volte è impossibile, nonostante i criteri dati dal Bunge per la caratterizzazione della trombosi (pre-

senza di pigmento ematico; assenza di neoformazione di fibre elastiche attorno ai vasi neoformati), criteri non assoluti.

D'altra parte trombosi ed endoangioite produttiva non si escludono, anzi facilmente comprensibile ne è l'associazione.

Neppure facile è il decidere nel singolo caso se l'iperplasia dell'intima sia di natura infiammatoria o rappresenti un fenomeno di adattamento e di equilibrio.

Ciò che noi vediamo in genere è un esito e come tale non può illuminarci sulla natura del processo.

Che poi si tratti di una malattia speciale, del tutto distinta da altre affezioni, più che lo studio delle lesioni anatomo-patologiche (chè alterazioni identiche possono prodursi in condizioni del tutto diverse) può affermarlo la clinica, così caratteristica della gangrena spontanea delle estremità.

La produzione di nuovi vasi che si osserva nelle arterie con lume scomparso, è interpretata da alcuni come un processo di compenso e di guarigione. Estendendosi però a poco a poco la lesione, a un certo punto la nutrizione dei tessuti irrorati, già scarsa, si farebbe del tutto insufficiente e così si avrebbe la comparsa della gangrena.

Sintomi.

L'inizio del male è sempre subdolo e i primi stadi sono del tutto latenti. I primi segni sono costituiti dal *dolore*: la qualità di questo viene differentemente descritta dai vari ammalati. Alcuni si lagnano di un crampo, della sensazione d'un legaccio che stringa fortemente un segmento d'arto, il polpaccio nella maggior parte dei casi. Talaltra, si tratta invece di una semplice sensazione di peso, di intormentimento, di formicolìo. Queste sofferenze compaiono dapprima a lunghi intervalli, specialmente in occasione di strapazzi muscolari (marcie, stazione eretta prolungata) e perdurano in genere poche ore. In seguito vanno gradatamente aumentando d'intensità ed il paziente nota che durante i periodi dolorosi la parte è pallida o pallido-cianotica, intensamente fredda, pressochè insensibile e non può ravvivarla che un'applicazione calda prolungata.

Questi sintomi vengono attribuiti comunemente alla insufficiente circolazione nei tessuti: secondo alcuni, lesioni endoarteritiche dei vasa nervorum concorrerebbero a dare il dolore. A me sembra che non dovrebbe essere trascurato un fattore spastico nella patogenesi di questi accidenti, in genere passeggeri nei primi stadi della malattia, cosicchè può essere talvolta realizzato il quadro della disbasia angiosclerotica intermittente.

Più tardi i dolori pur crescendo sempre d'intensità divengono duraturi fino a turbare il sonno. Inoltre compaiono i primi disturbi trofici: i muscoli si assottigliano e divengono flaccidi. Il paziente spesso — se sono affetti gli arti inferiori — finisce per essere costretto sempre a letto. In seguito a cause banali si sviluppano sui tegumenti delle lesioni ulcerative, che si riparano difficilmente. Possono pure comparire degli edemi; delle chiazze di cianosi permanenti; delle intumescenze sottocutanee transitorie dovute alla tromboflebite migrante.

All'esame si trova, specialmente a malattia un po' avanzata, che l'arto è

pallido, freddo; le masse muscolari sono atrofiche. Il potere muscolare e la sensibilità sono del tutto normali; i riflessi tendinei normali o in leggero aumento. L'esplorazione dei vasi mostra la piccolezza o addirittura l'abolizione delle pulsazioni arteriose: spesso si riescono a palpare i tronchi più grossi come cordoni sottili, duri. La pressione sui vasi profondi riusciva nel caso nostro dolorosa, similmente a quanto è stato descritto nelle arteriti acute obliteranti delle infezioni.

Questo periodo della malattia, caratterizzato precipuamente dai dolori, ha una durata varia da alcuni mesi a molti anni; fino a otto in un caso di Telford e Stopford, fino a 12 in un altro casi citato dagli stessi.

Finalmente un giorno compare su un punto dell'estremità distale dell'arto, una piccola zona nerastra, costituita da tessuti mortificati, che più o meno rapidamente si estende in profondità e in superficie: la gangrena è dapprima secca, si ha una mummificazione delle parti. Ma in seguito l'infezione s'impadronisce dei tessuti necrotici, da questi si sviluppa un odore nauseante. Le condizioni generali dell'ammalato si alterano: compare la febbre, il polso diviene frequente e s'istituisce un quadro della tossiemia. A questo punto se un intervento opportuno non giunge in tempo a eliminare il focolaio settico, il paziente va rapidamente incontro alla morte.

Prognosi.

Allo stato attuale è, per la parte colpita, fatale: la gangrena è inevitabile. Però la durata di quello che ho chiamato primo periodo della malattia, può essere lunga e forse, con opportuni provvedimenti, può anche essere prolungata. A gangrena sopravvenuta solo un intervento tempestivo e opportuno può salvare il paziente.

Diagnosi.

Può riuscire difficile specialmente durante il periodo dei dolori: oltre ai sintomi del turbato circolo nelle parti, oltre all'età e ai precedenti anamnestici del paziente, varrà specialmente la constatazione sia durante gli episodi dolorifici, che nei periodi intervallari, dell'assenza o della piccolezza del polso nelle arterie dell'arto affetto, messe in evidenza, sia con la palpazione digitale, sia con l'oscillometro del Pachon. Nelle arterie superficiali si può constatare l'impicciolimento del vaso e l'ispessimento delle pareti. Sopravvenuta la gangrena si dovranno escludere con un accurato esame generale tutte le altre cause che possono indurre un'estesa mortificazione di tessuti.

La gangrena spontanea presenta molte rassomiglianze col Morbo di Raynaud, specie con le forme di questo a sintomatologia persistente descritte dal Cassirer: ma caratteristica della prima è la permanente mancanza o spiccata diminuzione del polso delle grandi arterie, cosa che nel Raynaud si trova assai di rado e ad ogni modo solo durante l'attacco sincopale. Inoltre la gangrena nel Morbo di Raynaud è limitata e colpisce solo i tessuti superficiali: assai di rado si fa così estesa da interessare un intero segmento di arto. Le lesioni in esso sono più nettamente simmetriche. Ma la più sicura differenza è data dal fatto che la gangrena nel Raynaud si delimita e demarca presto e non mostra la tendenza fatalmente progressiva della gangrena spontanea. Tutti que-

sti criteri valgono quando la malattia è in un periodo un po' avanzato: nei primi periodi possono sussistere dei dubbi, che solo l'ulteriore decorso chiarisce.

Cura.

Nel primo periodo della malattia sono possibili, e si trovano consigliate: 1) una cura conservativa medica; 2) una cura chirurgica.

Ad 1. Vennero proposte specialmente le applicazioni di aria soprariscaldata e la stasi alla Bier: con questi mezzi i miglioramenti che si hanno abbastanza spesso, sono generalmente passeggeri. In relazione coll'ipotesi dell'aumentata viscosità del sangue, Koga ha praticato per combatterla ipodermoclisi di soluzione fisiologica o di liquido del Ringer (500 cc. ogni giorno o a giorni alterni: fino a 24 volte): ne ebbe spesso effetti notevoli specialmente sul dolore ma anche sulla riparazione delle lesioni trofiche. Con intenti consimili Meyer tentò la trasfusione del sangue e le iniezioni intravenose settimanali d'una soluzione acquosa al 2 % di citrato sodico.

Empiricamente da altri si somministrarono vari estratti d'organi (ovaio, ipofisi, tiroide.....).

Ad 2. I progressi della chirurgia dei vasi han permesso a Wieting di preconizzare l'anastomosi artero-venosa dei vasi femorali o brachiali: la corrente sanguigna giungerebbe fino alla estremità distale dell'arto attraverso i vasi sprovvisti di valvole: rifluendo per le branche venose non invase dal torrente arterioso: il metodo di sutura consigliabile sarebbe, secondo l'A., quello termino-terminale.

Il Lériche riferisce di casi di E. O. operati col suo metodo di simpatectomia periarteriosa: il 30 % circa dei pazienti se ne sarebbe giovato. Date le incertezze che tuttora vertono sul modo di agire di codesto intervento è bene non discutere sull'utilità sua nel morbo in questione: ma si possono qui ricordare le ricerche dello Scalone sulla simpatectomia dopo o contemporaneamente alla legatura di grossi vasi, dalle quali risulta che l'ablazione della guaina periavventiziale può favorire singolarmente lo sviluppo del circolo collaterale con la dilatazione vasale provocata. Forse i risultati migliori nella E. O. si potrebbero ottenere in casi non avanzati.

Si ricordi sempre sopratutto che è importante evitare ai tessuti qualsiasi forma di offesa: quindi è bene astenersi da interventi che potrebbero danneggiarli.

Comparsa la gangrena si deve amputare, finchè le condizioni generali del paziente lo permettono. A che altezza deve essere praticata l'amputazione? Finchè la gangrena rimane secca le condizioni generali dell'ammalato non ne soffrono: si può attendere la demarcazione delle parti morte da quelle vive, talvolta assai tarda a sopravvenire. Ma appena l'infezione s'impadronisce dei tessuti morti insorge il periodo della tossiemia e l'amputazione s'impone di urgenza. In tale contingenza il Sandrock consiglia di strofinare energicamente con una compressa imbevuta d'alcool la parte. Si sviluppa così un'iperemia reattiva dei tessuti sani che vengono nettamente a distinguersi da quelli ammalati.

Esaminando le varie osservazioni si vede che nei casi in cui si ebbe poi

un esito felice venne praticata in genere un'amputazione precoce al terzo inferiore della coscia o sopracondiloidea: che l'amputazione si debba fare *almeno* a questa altezza è il pensiero di Telford e Stopford.

L'affezione descritta dal Winiwarter, tuttora oscura nelle sue causalità e nell'essenza dell'intimo suo processo patogenetico, è in pratica tutt'altro che una malattia d'eccezione: W. Mayer afferma di averne osservati ben 40 casi in due anni. Essa quindi va conosciuta dal medico internista, al quale in genere dapprima vengono sottoposti i pazienti, per evitare errori che potrebbero avere conseguenze assai gravi: va conosciuta dal chirurgo, il quale solo su una conoscenza esatta dell'anatomia e della patogenesi delle lesioni può istituire la cura più adatta.

D'altra parte la nozione del morbo porterà nel futuro allo studio più accurato dei casi e quindi avvierà verso la soluzione dei problemi tuttora oscuri: un interesse scientifico e un interesse pratico, dunque.

A entrambi con queste pagine spero di avere modestamente contribuito.

I miei ringraziamenti devoti ai proff. Pontano e Alessandri per avermi voluto gentilmente concedere la pubblicazione dei casi e al prof. Dionisi per avermi aiutato nell'interpretazione dei preparati istologici.

Roma, giugno 1925.

TRATTATI E LAVORI CONSULTATI:

1. BRUSA. *Gangrena simmetrica delle mani in un bambino.* Morgagni, 1921, n. 8.
2. CASSIRER. *Die Vasomotorisch trophischen Neurosen*, pag. 481.
3. FOÀ. *Trattato di anatomia patologica.* — VANZETTI. *Apparato circolatorio.*
4. GILBERT e THOINOT. *Trattato di medicina*, vol. XXIV.
5. HALLER. *Ungeklärte Formen von Spontangangrän ecc.* Münch. mediz. Woch., 1925, n. 14.
6. JORES in HENCKE e LUBARSCH. 2 Band, pag. 650.
7. KAZDA. *Ueber Spontangangrän der u. Extrem.* D. Zeitschr. f. Chir., 187 Band.
8. KAUFFMANN. *Anatomia patologica.* Vol. I.
9. KOGA. D. Zschr. f. Chir., 121 Band.
10. MEYER W. *Sulla cura ecc.* Annals of Surgery, marzo 1916.
11. SANDROCK. Zbl. f. Chir., 1913, 27 Heft.
12. SCALONE. Annali Ital. di chirurgia, 1924, fascicolo 3.
13. SUDEK. D. Zschr. f. Chir., 106 Band.
14. TELFORD e STOPFORD. *Thromboangiitis obliterans.* Brit. Medic. Journ., 1924, pag. 1035.
15 TODYO. Arch. f. Klin. Chir., 1912.

III.

ISTITUTO DI ANATOMIA PATOLOGICA DI FIRENZE
diretto dal prof. G. BANTI

Contributo anatomo-patologico alla conoscenza degli esiti mortali da corpi estranei esofagei.

Dott. ANTONIO STEFANI, assistente.

M. Nello, di anni 6, la sera del 15 maggio 1922 viene trasportato d'urgenza all'Ospedale Meyer in preda ad abbondante emorragia dalla bocca e dal naso. Dalle informazioni dei parenti si raccolgono a suo carico i seguenti dati anamnestici. Ha sofferto di difterite nel settembre 1921 e nel novembre suc-

cessivo ha subìto l'asportazione di vegetazioni adenoidi. Del resto ha goduto sempre di ottima salute, se si eccettua che 3 mesi prima, nel febbraio 1922, ha emesso modica quantità di sangue dalla bocca: emorragia di oscura origine, ma di breve durata, arrestatasi spontaneamente e che non aveva turbato visibilmente il consueto stato di benessere del fanciullo. Ad essa non si erano accompagnati nè disturbi respiratori, nè di deglutizione, nè inconvenienti di qualsiasi altra natura.

La sera precedente al suo ingresso in ospedale, 14 maggio, improvvisamente e senza alcuna causa occasionale aveva nuovamente emesso sangue fluido dalla bocca. Alle ore 11 e 13 del 15 maggio l'emorragia si era ripetuta più abbondante e nella sera, quando viene ricoverato, il fanciullo è già in stato di profonda anemizzazione, con polso piccolo e vuoto, coscienza obnubilata. Durante la breve degenza si osservano altre due imponenti emorragie, la cui



Pezzo anatomico nel quale è visibile il corpo estraneo esofageo, situato nella breccia parietale da esso scavata.

causa e la cui natura restano misteriose: non si riesce a distinguere se si tratti di emottisi, o di ematemesi, o se il sangue sgorghi da un qualche punto del naso-faringe. Dato lo stato del paziente non è neppure possibile procedere ad un esame accurato; la terapia urgente del caso è applicata inutilmente e nello spazio di poche ore la grave anemia acuta prodottasi conduce a morte il paziente.

Il 17 maggio il cadavere viene al tavolo anatomico. Ha sviluppo scheletrico e muscolare regolare, stato di nutrizione ottimo, pelle cerea, e a carico dei vari apparati ed organi, oltre alle note di una profonda anemia, presenta i seguenti fatti positivi.

Al torace: aderenze pleuriche bilaterali più estese a destra specialmente in corrispondenza della faccia mediale del lobo superiore; ghiandole peribronchiali di questo lato leggermente tumefatte e in parte calcificate.

Nell'esofago a livello della biforcazione della trachea si rinviene una moneta di 25 mm. di diametro (5 centesimi di vecchio conio), erosa ed assotti-

gliata, rivestita di coaguli sanguigni e detriti alimentari. Essa è in parte incastrata in una nicchia longitudinale, aperta nella parete esofagea destra, formatasi in seguito ad usura di tutto lo spessore della parete stessa, e delimitata anteriormente dalle varie tuniche esofagee interrotte e dalla parte postero-superiore del bronco destro, posteriormente di nuovo dagli strati esofagei interrotti e dal connettivo mediastinico, lateralmente dalla pleura del lobo polmonare superiore destro, corrispondentemente ad un punto delle estese aderenze sopra menzionate. Esaminando anche mediante incisioni i contorni di detta nicchia non si rileva macroscopicamente l'esistenza di fatti infiltrativi e tanto meno suppurativi dei tessuti limitrofi, che appaiono sani. Anche l'esame microscopico di sezioni di tali contorni conferma che l'escavazione si è formata per una perdita netta di sostanza su tessuti pressochè normali. Nelle sezioni infatti soltanto gli elementi cellulari più superficiali appaiono alquanto atrofici o in via di disfacimento, mentre quelli subito sottostanti offrono un aspetto normale. Fra di essi si nota una modicissima infiltrazione parvicellulare che lungo gli spazi linfatici si propaga più o meno a distanza negli strati circostanti. In pochi minuti le cellule infiltranti formano degli accumuli di qualche entità; mentre in altri appaiono degli accenni di tendenza proliferatrice da parte dei connettivi.

La parte della moneta che rimane sporgente entro il lume esofageo è applicata alla parete anteriore dell'organo e, corrispondentemente alla parte sinistra della sua circonferenza, ha determinato anche da questo lato sulla mucosa una piccola ulcerazione lineare superficiale. La mucosa della rimanente circonferenza esofagea, posteriormente alle parti lese descritte, si presenta grinzosa e pieghettata come nelle altre sezioni sane dell'esofago.

Nello stomaco si riscontra un abbondante contenuto ematico, in parte liquido e in parte grumoso, commisto a residui alimentari. Le anse intestinali, che anche esteriormente appaiono brunastre, presentano un analogo contenuto.

L'annessa fotografia ritrae la situazione della moneta nell'esofago, che è stato aperto lungo il lato sinistro dispiegandone verso destra la parete posteriore. Il moncone inferiore dell'aorta recisa è stato portato a destra assieme al lembo esofago. Per un effetto di prospettiva, essendo sostenuto da un piano inclinato, l'organo appare più corto del normale.

Considerando i fatti clinici ed anatomo-patologici osservati, possiamo subito concludere di trovarci di fronte ad un caso di corpo estraneo, da lungo tempo giacente nell'esofago, ignorato e clinicamente pressochè silenzioso, il quale ad un dato momento per le lesioni prodotte ha determinato una grave emorragia che in breve tempo ha avuto effetti mortali.

La necroscopia quindi ci ha inaspettatamente rivelato che all'origine del quadro patogenetico di questo caso, clinicamente presentatosi così monco ed oscuro, sta un evento assai comune quale è quello di un corpo estraneo esofageo. La letteratura medica è ricchissima di casi di corpi estranei esofagei, nei quali le monete per frequenza figurano in prima linea. Si può dire che non vi è statistica di chirurgo e soprattutto di laringologo che non ne offra casi. Qui basta citare il lavoro riassuntivo del Hahn e, fra le statistiche personali di specialisti più numerose e più recenti, quella di Chevalier Jackson (498 estrazioni dalle vie aeree e digestive) che sopra 216 corpi estranei estratti dall'esofago presenta 76 monete e medaglie, e quella di Tocker e Clerf (215 corpi estranei delle vie aeree e digestive) che sopra 119 estrazioni dall'esofago conta 40 monete. La pur recentissima statistita di Guisez (270 corpi estranei esofagei e delle vie aeree) su 196 casi di corpi estranei esofagei mette in rilievo che mentre negli adulti (150 casi) prevalgono i frammenti di osso e le dentiere, nei bambini (46 casi) sono prevalenti le monete. Moure e Got presentano altri 70 casi, e la serie potrebbe continuare.

Però nel nostro caso, se l'evento patogenetico primitivo e la qualità del corpus criminis rientrano nella banalità, non altrettanto può dirsi delle circostanze successive e del meccanismo della causa mortis. Già la presumibile lunga giacenza della moneta nell'esofago, l'essere la sua presenza completamente ignorata, l'assenza dei comuni fenomeni clinici rivelatori, costituiscono una concomitanza di fatti che non è fra le più frequenti; ma sopratutto poi le modalità dell'esito mortale valgono da sole a relegare il caso fra le più rare eventualità.

Benchè i frequenti sintomi primari, ben presto insorgenti in seguito alla ingestione di un corpo che si arresti nell'esofago (disfagia, dolori, accessi di soffocazione, nausee, vomiti, ecc.) oltre alle notizie anamnestiche relative all'ingestione stessa, conducano precocemente la maggior parte dei corpi estranei all'osservazione ed all'intervento del clinico; pur tuttavia talvolta per circostanze meno comuni si verificano dei casi con andamento ed esito assai diversi.

Vi sono nella letteratura delle osservazioni in cui corpi estranei dell'esofago e delle vie aeree, completamente ignorati durante la vita, rappresentarono al tavolo anatomico dei veri e propri reperti occasionali (Perrin e Parisot, cit. da Guisez). Ma più frequentemente è descritto che la presenza di corpi estranei esofagei, passati prima inosservati, fu rivelata soltanto da disturbi disfagici o dispnoici più o meno precoci, oppure addirittura richiamò l'attenzione del paziente e del medico solo dopo molto tempo dall'ingestione per l'insorgenza di fenomeni tardivi spesso assai gravi ed irreparabili.

Queste varie eventualità, nelle quali l'anamnesi è muta sulle circostanze dell'avvenuta ingestione, si verificano più di frequente in bambini, che non avvertono o non dànno importanza al fatto, oppure lo nascondono per tema di punizioni: meno frequentemente si verificano in adulti e generalmente quando l'ingestione avvenga in circostanze anormali (stato di ubriachezza, accessi epilettici, lipotimie, narcosi, psicopatie, ecc.). A ciò si può aggiungere che talvolta, tanto in adulti quanto in bambini, l'ingestione è avvertita; ma i disturbi primariamente ad essa seguenti sono così lievi e passeggieri che — cessati questi — finisce per essere trascurata e cadere in oblio.

A circostanze simili deve attribuirsi indubbiamente nel caso da noi studiato il completo silenzio dell'anamnesi circa il momento dell'ingestione della moneta. Questa poi, comunque penetrata, andò a collocarsi nella situazione che è stata descritta, a livello del restringimento aortico-bronchiale, applicandosi di piatto alla parete iuxtatracheale dell'esofago, così da lasciare dietro di sè ampiamente pervio il lume del condotto, da non disturbarne sensibilmente la funzione e da non provocare quindi sintomi morbosi di sorta. Però, quivi giunta, per le disposizioni anatomiche locali (sia perchè il restringimento suddetto è fatto più a spese della sezione sinistra dell'esofago, sia per la presenza a sinistra dell'aorta e delle sue pulsazioni) essa venne a gravitare prevalentemente contro la parete esofagea destra ed, esercitando su di essa la sua più efficace azione traumatizzante, attraverso ad una primitiva ulcerazione della mucosa iniziò una progressiva usura dei vari strati della parete stessa.

Quanto tempo impiegò la moneta in questa bisogna e da quanto tempo giaceva nell'esofago?

Sono noti diversi casi in cui corpi estranei vari hanno consentito una lunga

e silenziosa — se pur di rado innocua — giacenza nell'esofago; e anche a questo riguardo le monete primeggiano. Così che, se nell'opera di Bergmann sono citati i casi di Lennox-Browne, Le Roy, Mc Lean che estrassero dall'esofago denti artificiali rimastivi rispettivamente 3, 7 e 12 anni, Hahn nel suo lavoro cita casi di monete che furono tollerate nell'esofago per quattro mesi (Sencert), 6 mesi (Massei) un anno (Nicolai) 3 anni (Tapia) 4 anni (Guisez) 8 anni (Porter). Fra le 76 monete di Chevalier Jackson 6 avevano soggiornato nell'esofago un periodo di tempo vario da uno a 6 mesi; fra le 40 di Tocker e Clerf 4 vi avevano soggiornato da uno a 5 mesi e una un anno. Pure da un anno era stata ingoiata quella felicemente estratta da Lazzari.

Nel nostro caso — muta l'anamnesi, muta la sintomatologia speciale — non abbiamo alcun dato diretto per stabilire il tempo di permanenza del corpo estraneo nell'esofago. Risulta tuttavia dalla storia del paziente che 3 mesi prima della morte si era avuta un'emorragia la cui origine, mancando clinicamente qualsiasi causa occasionale, era rimasta completamente oscura. Siccome anche alla necroscopia la ricerca di una causa extraesofagea restò del tutto negativa, essa non può ora logicamente essere interpretata se non come una delle così dette emorragie di allarme o premonitorie, imputabile quindi alle progredienti lesioni della parete esofagea da parte della moneta, lesioni per le quali qualche vaso cospicuo delle pareti stesse dovette in quell'epoca essere aperto. Per tale interpretazione l'emorragia di 3 mesi prima, rivelandoci una tappa del processo ulcerativo, denuncia fino da allora la presenza della moneta e per conseguenza, in via indiretta, ci permette di fissare la permanenza della moneta stessa ad un periodo di tempo indubbiamente superiore a 3 mesi.

Chiusosi anche questo unico episodio clinico, con la trombizzazione dei vasi aperti e il successivo arresto della emorragia più abbondante, tutto in apparenza rientrava nella norma, e di fatto invece la marcia delle lesioni proseguiva il suo corso subdolo e silenzioso. Se non che, sorpassate le pareti esofagee, e avanzando nel connettivo mediastinico verso il polmone, il processo usurante — mentre da un lato le aderenze sierose quivi preesistenti gli impedivano l'apertura del cavo pleurico — d'altro lato era fatalmente condotto a portare la sua azione verso un importante vaso della regione. È questo la grande vena azigos, che appunto al disopra del bronco destro compie il suo incurvamento per sboccare innanzi nella cava superiore. Usuratasi anche la parete dell'arco della azigos, cominciò l'emorragia che in poco più di un giorno condusse il paziente a morte.

È noto che gli esiti più frequenti che conseguono ad un soggiorno più o meno prolungato di un corpo estraneo nell'esofago sono dati da gravi complicanze settiche (esofagiti, periesofagiti, ascessi periesofagei con o senza interessamento di organi circostanti, mediastiniti flemmonose). Più di rado avviene che il fattore infettivo abbia un'influenza secondaria o addirittura insignificante, e che gli esiti sieno dovuti invece a fattori prevalentemente meccanici.

Questi — agendo fondamentalmente con il noto meccanismo di azione della compressione prolungata sui tessuti — possono determinare dei fatti reattivi e proliferativi che, prevalendo sui distruttivi, contribuiscono a contenere lungamente i corpi estranei entro l'ambito esofageo, determinando perfino dei

restringimenti per sclerosi della parete. Così Guisez, quando estrasse la moneta che aveva soggiornato 4 anni nel terzo inferiore dell'esofago di un bimbo, notò in sito l'esistenza di un anello sclerocicatriziale granuloso. Può darsi anche che dapprima i fatti necrotici facciano strada al corpo estraneo fino a condurlo fuori dai limiti esofagei, e poi insorga la reazione sclerotizzante così da portare ai più rari casi di incapsulamento innocuo (!) nei tessuti periesofagei (Rusconi). Ma se tale reazione non si verifica od è insufficiente e prevalgono gli effetti distruttivi, allora questi superato l'esofago e i connettivi interposti, possono portare la loro offesa sui vari organi circostanti. Si hanno cioè, ad esempio (Bérard e Leriche), o lesioni progressive di uno dei ricorrenti, o formazione di fistole esofagotracheali od esofagobronchiali, o perforazione di qualche grosso vaso sanguigno della regione.

Questa ultima eventualità è quella corrispondente al nostro caso, che si svolse con sindrome puramente emorragica e in cui solo all'emorragia si dovette l'episodio terminale. Come resulta chiaro dalla descrizione anatomopatologica, le influenze infettive furono del tutto trascurabili, le lesioni furono quasi esclusivamente meccaniche, prevalsero i fenomeni necrotici distruttivi e i fatti di reazione proliferativa furono appena accennati e rilevabili solo microscopicamente.

Secondo quanto si legge in Bergmann e in Gangolphe, nella letteratura di esiti in emorragia da corpi estranei esofagei ne sono stati raccolti 42 casi da Poulet e Nevot e 20 da Koenig. L'aorta è la sede più frequente dell'ulcerazione (17 su 33 casi di emorragia mortale, Poulet) in ragione dei suoi rapporti immediati con la porzione ristretta dell'esofago. Fra gli altri vasi si sono trovati lesi la carotide comune (6 volte, Koenig), l'arteria polmonare, la cava superiore, la vena azigos, l'una o l'altra delle arterie tiroidee; in un caso (Andrew) direttamente il cuore. Anche in 11 casi citati da Rossi l'aorta ha una preminenza assoluta e pure di lesione dell'aorta (arco) si trattava in uno dei due casi di Cramer.

Quanto alla qualità del corpo estraneo resosi responsabile di queste lesioni pare che più frequentemente si sia trattato di frammenti di ossa; meno frequentemente di monete. Infatti nei suddetti 11 casi citati da Rossi figurano 5 volte pezzi di osso, 3 volte spine di pesce, 1 volta una dentiera, 2 volte monete (Lowet, Turner). Un frammento di osso ed una protesi dentaria figurano nei due casi di Cramer.

È da notarsi che l'esito per ossa, spine di pesce, dentiere si verifica piuttosto precocemente, e di solito dopo pochi giorni o settimane dall'ingestione; mentre nel caso di monete sarebbe sempre molto tardivo. Nel caso di Lowet la moneta soggiornava nel soggetto senza dare alcun disturbo da 4 anni, nel caso di Turner da 22 mesi.

Possiamo aggiungere che la maggior parte dei casi citati sono di data piuttosto antica e — pur non avendo fatto uno studio bibliografico completo — ci è parso che i più appartengano all'èra preesofagoscopica. La diffusione dell'uso dell'esofagoscopio e di altri moderni sussidi diagnostici e chirurgici (radiologia, istrumentario speciale, ecc.) avrebbe ridotto la frequenza di questi, come in genere di tutti gli altri esiti mortali da corpi estranei esofagei.

Le monete peraltro, che dei corpi estranei sono tra i più frequenti ed anche

fra i più benigni, sotto questo riguardo si mantengono sempre temibili in ragione del modo subdolo del loro comportamento e del fatto di essere il corpo estraneo di predilezione dei bambini. Per questi motivi potendo esse più facilmente presentarsi ignorate o trascurate, più facilmente possono sfuggire ai beneficî dei progressi diagnostici e terapeutici suddetti, così che anche oggi sono possibili dei casi come il nostro, così gravi e così contrastanti con la benignità abituale delle monete.

BIBLIOGRAFIA.

BÉRARD et LERICHE. La Semaine médicale, 1905, n. 7, p. 73.
BERGMANN-BRUNS. Trattato di Chirurgia pratica, vol. II. Soc. ed libr., Milano.
CHÉVALIER JACKSON. Ann. of Otol., Rhin. a. Laryng., dec. 1924, vol. XXXIII, n. 4, p. 1009.
CRAMER. Berliner Klin. Woch., 1920, Bd. LVII, Heft. 4, p. 1048.
GANGOLPHE. *Maladies de l'oesophage.* Baillière, Paris 1912. (Traité de Chirurgie, LE DENTU et DELBET).
GAVELLO. Giorn. della R. Accad. Med. Torino, 1919, fasc. 5-6-7-8, pag. 170.
GUISEZ. Presse médicale, 1909, n. 65, p. 577.
ID. Ibid., 1913, n. 101, p. 1020.
ID. *Rétrécissements de l'oesophage et de la trachée.* Paris, Masson, 1923.
ID. Gazette des hôpitaux, 1924, n. 93, p. 1537.
HAHN. *L'esofagoscopia.* Torino, Lattes, 1915.
LAZZARI. Riforma medica, 1913, n. 18, p. 481.
LETO. La Pediatria, 1922, fasc. 16, p. 758.
MORONE. Boll. della Soc. Med. Chir. Pavia, 1920, n. 3-4, p. 353.
MOURE et GOT. Presse médicale, 1921, n. 23, p. 429.
ROSSI. Boll. delle Sc. Med., 1920, fasc. 6-7-8, p. 323.
RUSCONI. Gazzetta degli Ospedali, 1910, n. 126, p. 1329.
TOCKER a. CLERF. Ann. of Otol., Rhin. a. Laryng., mar. 1925, vol. XXXIV, n. 1, p. 4.

IV.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI SASSARI
diretto dal prof. C. LOTTI

Le affezioni del colon prossimale nelle colecistiti.

Dott. MICHELE LA TORRE, aiuto e docente.

È oramai noto che tra i componenti della colica epatica, accanto ai fenomeni inerenti all'apparato epato-biliare, insorgono, talvolta in proporzione predominante, fenomeni dolorosi riferibili al tubo digerente e che tale sindrome, caratterizzata da colica intestinale capace di mascherare quella del fegato ma di svelare nell'istesso tempo tutti gli altri sintomi che di solito si collegano alla tipica colica biliare, fu per merito di Trousseau e di Grocco definita col nome di forma enteralgica della calcolosi epatica.

Oltre a questa forma, la quale termina lasciando dietro di sè dolore alla cistifellea più che all'intestino (Grocco), vi sono nelle colecistiti in genere manifestazioni morbose che invadono egualmente tutto l'ambito addominale e spesso si alternano, s'intrecciano con le crisi vescicolari ben definite; questi fenomeni non possono essere semplicemente ammessi per la speciale iperestesia viscerale che per lo più si manifesta con esacerbazioni accessionali o essere

interpretati unicamente come spasmi riflessi dovuti a condizioni del sistema parasimpatico mantenuto in stato di speciale eccitabilità; molte volte la causa dei disordini del tubo gastroenterico risiede in condizioni anatomiche create dai fatti flogistici propagati dalla cistifellea al piloro, al bulbo ed alle altre porzioni del duodeno, all'omento, al colon. I processi infiammatori parabiliari sono così frequenti, come dimostrano le statistiche di Rhode, Chauffard, Gregoire, Duval e Roux, da costituire un reperto quasi costante di pericolecistiti, periduodeniti, peripiloriti, così ben noti specialmente ai chirurghi; e se in un gran numero di casi tali affezioni non dànno netta sintomatologia, decorrendo clinicamente mute, la ragione sta nel fatto che non si sono ancora stabiliti i disturbi del circolo alimentare o non vi sono reazioni infiammatorie intense da provocare fenomeni particolarmente dolorosi.

L'importanza che assumono i processi flogistici pericolitici, dopo i brevi cenni di Duval e Papin, è stata dimostrata da numerose osservazioni illustrate ultimamente da Lagravinese e da Anaclerio sulle stenosi parabiliari: l'impegno del colon destro nei processi infiammatori pericolecistitici, senza che la vescichetta biliare contragga necessariamente aderenze con questa parte dell'intestino, assume un interesse pratico talora notevole in quantochè nei casi di litiasi il riapparire delle coliche dopo la colecistectomia può far pensare a delle recidive della malattia o a quelle manifestazioni legate verosimilmente a spasmi dei dotti biliari prodotti dallo stimolo esercitato dalla flogosi ancora esistente nel coledoco (Muscatello); invece la causa della sintomatologia dolorosa, la quale, in seguito all'intervento è cambiata semplicemente di sede e talvolta neanche d'intensità, risiede nella sindrome parabiliare del colon rimasta come entità nosologica indipendente dalla causa che l'ha prodotta.

Da parte le pericoliti della flessura epatica, le quali possono presentare uno speciale interesse chirurgico tutte le volte che determinano stenosi con grave ostacolo del circolo fecale e dànno un reperto radiologico patognomonico nei casi dubbî di affezione biliare (Lagravinese ed Anaclerio), altre sofferenze del colon destro nelle colecistiti possono dare manifestazioni sintomatiche, che mascherano la fenomenologia biliare pura. Tra le sindromi entero-epatiche, le quali dimostrano la grande ripercussione che hanno sul fegato le malattie acute o croniche del grosso intestino, determinando spesso delle colecistiti d'origine intestinali (Brulé e Garban), sono state finora segnalate le *appendiculo-colecistiti* (Dieulafoy, Silvestrini, Frugoni, i quali studiarono i rapporti tra colica epatica e colica appendicolare) ed ultimamente le *tiflo-colecistiti croniche* (G. Durand e Binet), stati morbosi in cui s'intreccia la sindrome dolorosa della fossa iliaca destra con quella della colecistite.

Scopo di queste annotazioni cliniche è quello di mettere in rilievo alcune associazioni morbose nelle quali il processo infiammatorio interessa simultaneamente il colon prossimale nelle sue varie parti e la cistifellea, traducendosi clinicamente con una sindrome complessa, in cui l'affezione angio-colecistica rappresenta un epifenomeno della malattia del colon o viceversa i sintomi enterici rappresentano il riverbero di una affezione biliare, la quale determina veri fatti flogistici a carico delle tuniche e non semplicemente quegli spasmi dovuti a reazioni riflesse della vescicola biliare sul tubo digerente, così frequenti e così bene esaminati da Westphal ed ultimamente da Ramond e Parturier. In

tali sindromi bilio-colitiche la reciproca influenza delle due affezioni, come ho potuto constatare in parecchi casi, si dimostra così intima da rendere imbarazzante il giudizio diagnostico, incerto l'esito della cura anche se chirurgica quando non si tien conto dei postumi colitici, inesplicabile la patogenesi, non essendo sempre facile poter stabilire quanto spetta a ciascuno dei visceri interessati e a chi tocca il primato nella filiazione morbosa.

Il substrato anatomico regge un quadro clinico composto di elementi intestinali ed epatici fusi insieme in una sintomatologia dolorosa comune interessante la metà destra dell'addome oppure in un'ipocondrialgia destra. I segni intestinali sono rappresentati da parossismi dolorosi, che insorgono con speciale frequenza 6-7 ore dopo i pasti, spesso anche di notte e dopo esercizi corporei con localizzazioni in punti ben determinati, con irradiazioni dorsali specie nelle coliti angolari o trasverse, spesso accompagnati da scariche diarroiche ricche di muco; quando non v'è esagerato meteorismo nè reazione muscolare di difesa, alla palpazione è possibile avvertire un turgore cilindrico, che si estende molte volte dall'arcata costale fino alla fossa iliaca destra, nel quale si provocano facilmente dei borborigmi. I segni biliari sono rappresentati da crisi gastro-vescicolari, da ittero o subittero, da ingrandimento del fegato e della cistifellea, che si presenta dolente alla palpazione specie con la manovra di Murphy e d'Abraham, da dolori alla zona dorsale di Boas, al punto frenico destro, ecc.

A volte le crisi sono prevalentemente tiflo-colitiche, a volte vescicolari; ma la dissociazione del complesso sintomatico non è mai netta. Riesce interessante l'esame radiologico, il quale mette in evidenza non soltanto i segni caratteristici della colite, della pericolite, della colecistite, ma anche il risveglio del dolore vescicolare, facendo pressione sul colon destro o viceversa.

Infine cefalea, nausea, vertigini, denutrizione, anemia, depressione nervosa, tutti segni dovuti ad intossicazione dell'organismo, completano il quadro morboso.

Queste sindromi epato-intestinali, quando non sono fin da principio legate a litiasi biliare ma ad altre cause, rappresentano la prima tappa evolutiva della colecistite calcolosa tutte le volte che le condizioni umorali o della cellula epatica favoriscono la formazione dei concrementi.

L'evoluzione è cronica ed intramezzata da crisi colitiche e vescicolari simultanee o alternati; la terapia deve mirare al fegato ed all'intestino, per cui indicazioni speciali in questi casi avrebbero le cure idropiniche (Lotti).

Riporto in succinto i dati principali di alcuni casi di mia osservazione, i cui reperti radiologici appartengono al dott. Anaclerio ed i reperti operativi al collega Lagravinese.

Osservazione I. — Palmis.... di anni 45, maritata. Soffre da varî anni coliche con vomiti biliari, coprostasi alternata a scariche diarroiche mucose. Accusa attualmente dolori alla fossa ileo-cecale ed all'ipocondrio destro, vomiti pituitarî matutini.

Obiettivamente si rileva: dolore al punto cistico ed alla fossa iliaca destra, cieco palpabile, dolente. Al sondaggio duodenale: il liquido è torbido, ipoacido; Bile B scarsissima picea bacillifera contenente cellule di sfaldamento. All'indagine radiologica: deformazione del bulbo e della 1ª porzione del duodeno; non calcoli visibili nella cistifellea; cieco dolente e poco spostabile. All'esame

radiografico risulta (vedi fig. 1): il cieco piuttosto piccolo irregolarmente rotondeggiante situato nella parte alta della fossa iliaca; non dimostra irregolarità di riempimento; al contrario nell'ascendente e nell'angolo epato-colico la sostanza opaca è distribuita a piccole strisce lineari che ramificandosi ed intersecandosi in tutti i sensi gli conferiscono un aspetto spongioso. Tale disegno reticolare si osserva in un piccolo tratto d'intestino immediatamente al disotto del cul di sacco del cieco. Il trasverso riacquista la forma austrata al disotto dell'angolo a livello della cresta iliaca; però, mentre nelle austre del segmento di-



Fig. 1.

stale la linea di contorno è regolare e l'opacità uniforme, nelle austre prossimali l'ombra è meno densa e presenta a tratti lacune di riempimento e contorni irregolari.

Diagnosi radiologica: colecistite, colite e pericolite dell'ascendente del trasverso prossimale, probabile appendicite.

Reperto operatorio: cistifellea piccola, retratta contenente un calcolo quanto una nocciola; colon contorto ripiegato su se stesso con una angolatura anteriore mantenuta da aderenze fra le superfici sierose e da aderenze epiploiche: appendice contorta e sclerotica.

Cura: colecistectomia con appendicectomia; liberazione delle aderenze epiploiche.

Osservazione II. — Di Benedet..., nubile, di anni 32. Da circa 7 anni accusa frequenti dolori colici all'ipocondrio destro con irradiazioni al dorso, gastralgie, vomiti nel 2° periodo della digestione e vomiti matutini. Da tre mesi ha dolori continui in sede gastrica e crisi di diarrea mucosa. Obiettivamente:

dolente il punto cistico e xifoideo, le apofisi spinose della 9-10-11 dorsale. Colon destro incordato, doloroso; dolentissimo il cieco.

Sondaggio duodenale: liquido ipoacido. Bile B scarsa scura contenente sabbia, pochi elementi cellulari, molti colibacilli. All'esame radiologico: peristalsi pressochè normale, ritardo di svuotamento di circa 2 ore, spasmo prepilorico, retroposizione del bulbo duodenale. All'esame radiografico: cistifellea visibile ed ingrandita; il cieco in posizione piuttosto alta e leggermente dilatato. In corrispondenza del polo caudale si osserva un prolungamento nastriforme, il quale nel primo tratto si dirige verso l'alto descrivendo una piccola curva rivolta verso la parte interna del cieco e quindi, ripiegandosi una seconda volta medialmente, si inflette ad ansa su se stessa. Tale prolungamento



Fig. 2.

interrotto a tratti non è di calibro uniforme; esile in corrispondenza del punto di attacco al cieco, subisce una dilatazione sul suo segmento distale; rappresenta l'immagine dell'appendice in preda ad un processo infiammatorio. Al disopra del cieco l'ascendente è ripieno di sostanza opaca solo in parte assai esigua; v'è al contrario un notevole contenuto gassoso che mette bene in rilievo la parte del canale intestinale, il cui calibro appare dilatato. L'angolo colo-epatico, costituito quasi esclusivamente di una bolla di gas, è spinto in alto sotto il fegato e nel suo lume si osservano piccole e rare macchie di sostanza opaca. Il tratto prossimale del trasverso presenta una segmentazione australe molto irregolare, ma ben accentuata, tanto che in alcuni tratti le austre sono staccate le une dalle altre. Il riempimento di esse non è uniforme poichè la sostanza opaca si è distribuita a piccoli ammassi ed il loro contorno appare notevolmente spongiato (Vedi fig. II). *Diagnosi radiologica:* colite e pericolite

dell'ascendente e del trasverso prossimale, appendiculo-colecistite. *Reperto operatorio:* Cistifellea grande, grigia, assai spessa, aderente al meso-colon ed al colon destro, il quale è grande, ispessito, congesto. Il cieco presenta chiazze di edema sottosieroso; appendice lunga, clavata, contorta, aderente al cieco. *Cura*: colecistectomia, appendicectomia; cura dietetica ed idropinica.

OSSERVAZIONE III. — N. Caf..., di a. 40, maritata. Da diversi anni ha manifestazioni artritiche; da 6 mesi ha cominciato ad avvertire dolori addominali localizzati all'ipocondrio destro ed al fianco dell'istesso lato; nel con-

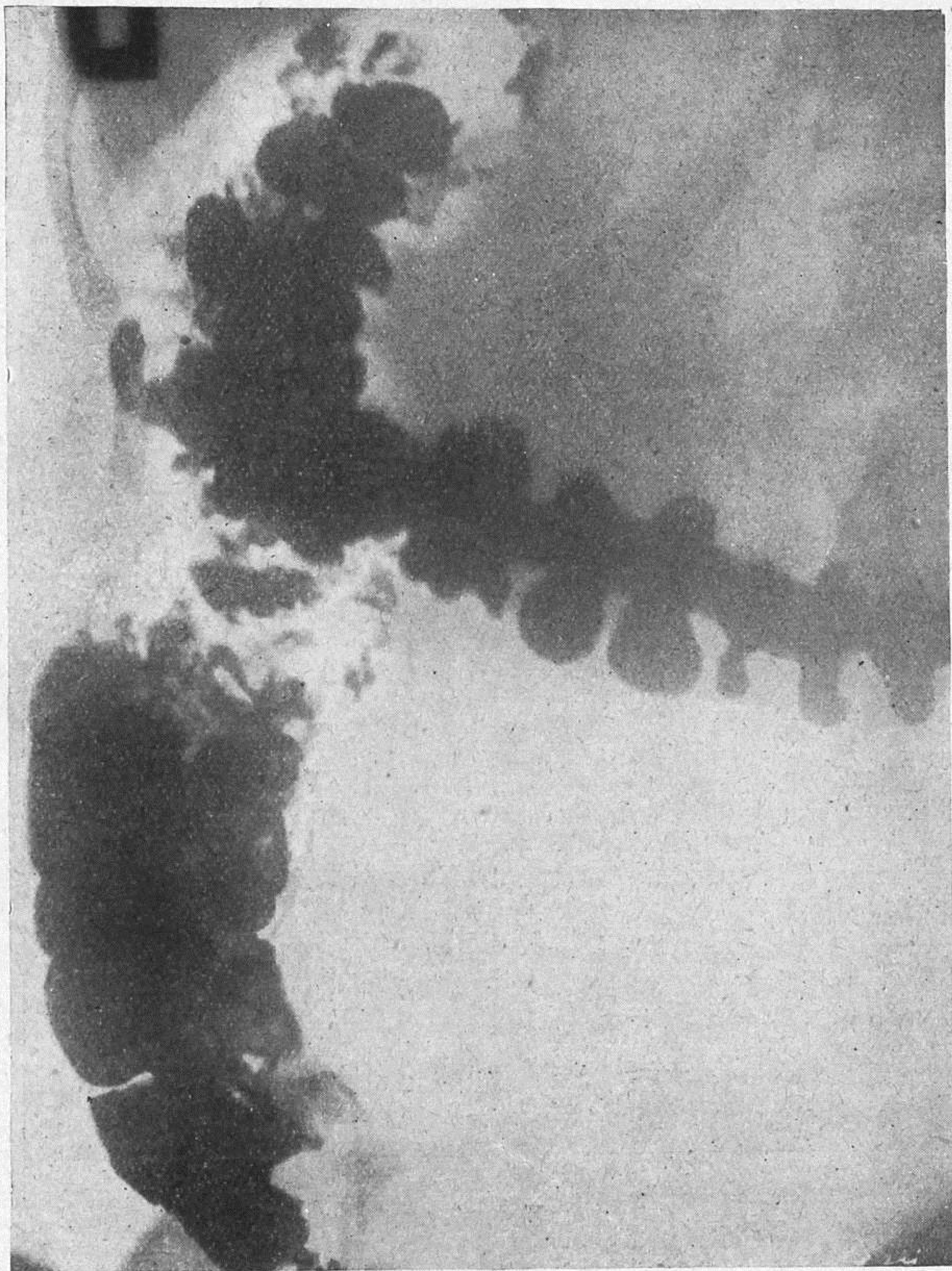


FIG 3.

tempo è apparsa diarrea mucosa accompagnata da dolore e da bruciori anali; tali scariche erano più frequenti 6-7 ore dopo i pasti e si alternavano a periodi di stitichezza. A distanza di circa un mese l'a. cominciò ad avvertire senso di peso all'epigastrio ed al costato destro, gastralgie non violenti, trafitture all'ipocondrio destro, oltre alle solite crisi diarroiche. All'esame obiettivo: fegato notevolmente ingrandito, debordante 4 cm. dall'arco costale; dolente il punto cistico, dove si palpa una bozza dura della grandezza di una grossa pera; dolente anche il punto xifoideo ed epigastrio. Dolente riesce inoltre la palpazione della fossa iliaca destra e dell'angolo epato-colico; esiste urobilinuria ed indacanuria. L'esame radiografico mette in evidenza il bulbo duodenale a forma triangolare con apice rivolto verso la piccola curva, con lato su-

periore leggermente depresso nella parte centrale e che descrive una linea curva regolare rivolta verso l'alto. Tutta l'ansa duodenale è visibile per la presenza di sostanza opaca distribuita a piccole isole nelle pliche della mucosa. Lo schiacciamento del bulbo e la regolarità dell'avvallamento dell'estremo inferiore sta in rapporto con un fatto compressivo e propriamente dovuto alla cistifellea la quale appare enormemente ingrandita ma senza ombra di calcoli.



FIG. 4.

Il cieco è in posizione alta, leggermente dilatato e si continua col colon ascendente totalmente ripieno di gas, in cui si vedono solo delle piccole ed irregolari macchie di sostanza opaca molto rare nella parte distale ed in corrispondenza dell'angolo colo-epatico ed un po' più numerose nel passaggio tra il cieco e l'ascendente.

Il trasverso prossimale presenta una segmentazione australe ben netta e regolarmente ripiena; di conseguenza l'ascendente appare nettamente saltato dalla sostanza opaca (vedi fig. III). *Diagnosi:* colite dell'ascendente e della flessura epatica; colecistite con schiacciamento del bulbo duodenale.

Cura: dietetica appropriata, crenoterapia, somministrazione di colagoghi.

OSSERVAZIONE IV. — Quir..., d'a. 35, maritata. Da due anni soffre d'inappetenza e di sensazione di ripienezza allo stomaco; diarree frequentissime quasi abituali ricche di muco al mattino, di colorito scuro alla sera, saltuaria-

mente crisi di colite dolorose intensissime a localizzazione epatica. Obiettivamente: dolente il punto cistico dove si avverte una tumefazione della grandezza di un limone, dolente il punto paraombelicale ed il punto di Lanz. Sondaggio duodenale: liquido duodenale ipoacido; Bile B costantemente abbondante (circa 200 cc.) sempre ricca di gran quantità di muco. Indagine radiologica: stomaco ingrandito, peristalsi ritardata, bulbo duodenale in anteposizione. Colon destro ingrandito presentante dopo la flessura epatica un tratto d'apparenza ristretta, ma non realmente stenotico, poichè in corrispondenza si può seguire la fase di riempimento che è rapida e veloce, seguìta subito da vuotamento quasi completo del tratto. Ciò meglio si osserva al radiogramma (vedi fig. IV). Cieco in posizione alta e riempito completamente di sostanza opaca e leggermente dilatato: si continua senza alcuna linea di demarcazione nell'ascendente, a carico del quale non si osserva nulla di notevole. Il trasverso nel suo primo tratto immediatamente a valle dell'angolo colo-epatico è situato sullo stesso piano di proiezione dell'ascendente, dal quale non è possibile individualizzarlo; la sua ombra si rende libera al margine mediale del segmento ceco-ascendente; a metà altezza di questo subisce subito un notevolissimo strozzamento per una lunghezza di 4 cm. circa e si continua con la porzione distale, il cui lume appare normale con austre ben marcate e regolari nei contorni. La comunicazione dei segmenti intestinali a monte ed a valle della parte ristretta si compie attraverso un canale esilissimo irregolare tortuoso frammentato, per cui il trasverso è saltato dalla immagine opaca. *Diagnosi:* colecistite, colite del trasverso.

Reperto operatorio: Colecisti enorme, foggiata a maniera di grosso budello arcuato aderente al colon; non presenza di calcoli. Colon destro grande spesso con chiazze di fibrosclerosi e di edema sottosieroso. *Cura:* colecistectomia, trattamento dietetico, crenoterapia.

Osservazione V. — Marong.... Antonia, di anni 39, maritata. Fu più volte malata di una forma enterica caratterizzata da diarrea muco-sanguinolente che durò circa 3 mesi ogni volta. La malattia attuale s'iniziò improvvisamente con dolore violento localizzato all'ipocondrio destro ed irradiantesi alla regione lombare, dorsale ed iliaca. Tali dolori duravano circa 24 ore, indi cessavano per riapparire ad intervalli sempre più riavvicinati; dopo alcuni mesi di sofferenze l'a. avvertì una bozza dolente a tre cm. dall'arcata costale destra in corrispondenza del margine esterno dal retto dell'addome. Saltuariamente ha avuto crisi dolorose a tutta la metà destra dell'addome seguite da scariche diarroiche mucose e da meteorismo. Obiettivamente: punto cistico dolente; si palpa un corpo a forma di pera abbastanza mobile e superficiale che si differenzia dal rene anche perchè non rientra nella loggia renale; si palpa inoltre un corpo cilindrico che si estende fino alla regione cecale dolente alla palpazione, la quale provoca facili borborigmi. Dolente il punto di Mac Burney, ove la palpazione determina pronta difesa muscolare. All'esame radiologico: stomaco allungato verticale con ptosi del piloro che è spostato a sinistra della linea mediana; l'ombra epatica ingrandita presenta verso la parte media del margine inferiore una rilevatezza rotondeggiante dolente alla pressione. Dolente anche la regione appendicolare; ma non si riesce a vedere l'appendice. All'esame radiografico: cieco dilatato ma regolarmente riempito di sostanza opaca; ciò non avviene invece nel tratto ascendente del colon, che è irregolarmente ripieno di bario misto a gas (v. fig. V). Le austre sono ben evidenti ma a forma e contorni irregolari, la flessura epatica è stirata in alto al disotto dell'ombra corrispondente al fegato; il primo tratto del trasverso, ripieno di gas, presenta soltanto a chiazze la sostanza opaca, nè sono disegnate le austre, la 2ª porzione del trasverso si presenta regolarmente riempita di sostanza opaca; tra

l'angolo colo-epatico e la seconda porzione del trasverso l'immagine del colon sembra quasi saltata.

Diagnosi: appendiculo-colecistite. colite dell'ascendente e del trasverso.
Reperto operatorio: cistifellea ingrandita e piena di calcoli con segni tipici dell'idrope infetta. Appendice in preda a flogosi cronica.

Cura: colecistectomia, appendicectomia.



FIG. 5.

Le notizie brevemente qui riportate non richiedono alcun commento, essendo chiara l'associazione della colecistite sia o no calcolosa con tipiche coliti. Mi sembra opportuna invece qualche breve considerazione d'indole patogenetica.

Per quanto le affezioni del colon fossero state già annoverate fra le cause delle colecistiti, tuttavia finora non è stata presa in giusta considerazione l'importanza che hanno nel quadro clinico e nel decorso della colecistite le affezioni concomitanti del colon prossimale nei suoi varii segmenti, le quali risultano dalla mia casistica molto più frequenti di quanto comunemente si crede e ci autorizzano a ritenere che episodii colitici rappresentano spesso il punto di partenza del complesso morboso sopradescritto, analogamente a quanto era stato detto a proposito delle colecistiti d'origine appendicolare. Soltanto

in questi ultimi anni alcuni autori francesi (Aine, Brulé e Garban, Duval e Roux, Durand e Binet) hanno messo in rilievo l'importanza che possono avere le còliti croniche sui disturbi dell'app. epato-biliare.

Il Baccarani ha descritto una speciale reazione colica di origine colecistitica; ma nei suoi casi non trattasi di colite, per cui l'A. interpreta i fenomeni pseudo-diarroici come una trasudazione sierosa secondaria a disordini vasomotori.

Il meccanismo patogenetico della doppia affezione si può spiegare o per contatto col focolaio infiammatorio originario (per propagazione infettiva di vicinanza dalla colecisti al grosso intestino seguendo il mesocolon) o viceversa per trasporto di prodotti infettivi dal colon alle vie biliari attraverso le vie portali. Quest'ultima evenienza in casi rari può essere dimostrata dall'evoluzione del quadro morboso, essendo possibile talvolta sorprendere la successione morbosa, come nell'osservazione III, nella quale l'affezione colitica precedette di un mese la colecistite. Comunque, una volta stabilitasi la coesistenza morbosa, le due affezioni si sostengono reciprocamente ed entrano nel gruppo di quelle sinergie patologiche che Oddo e De Luna definiscono *simpatie epato-intestinali.*

Sono ormai noti i disturbi epatici nelle affezioni del colon. Le osservazioni del Taddei sulle alterazioni congenite del colon, come p. es. la tiflomegalia, la disposizione a canna di fucile dell'ascendente e del trasverso, la dolicocolia, i casi di colica epatica per ptosi del colon descritti da Solieri, dimostrano come queste anomalie sono frequentemente responsabili di costipazione cronica e di sindromi colecistitiche croniche. In molte affezioni del colon è facile riscontrare fenomeni di piccola insufficienza epatica, comparsa di urobilinuria, lesioni congestive del fegato, ritenzione biliare con ittero a tipo catarrale, infine litiasi, fatti spiegabili col passaggio di germi dall'intestino e con l'assorbimento di prodotti settici e tossici attraverso la mucosa del colon alterata e permeabile e con l'intossicazione della cellula epatica, dato che queste alterazioni tossiche, analogamente a quanto dimostrò sperimentalmente D'Amato con la somministrazione di alcuni veleni, possano determinare quelle alterazioni della composizione chimica della bile capaci di creare condizioni favorevoli alla formazione di concrementi. Viceversa le malattie epatiche possono condurre a coliti non soltanto per ragioni meccaniche di compressione o per propagazione di flogosi pericolecistitica, ma per diminuzione di bile, per cui viene a mancare l'azione anticoagulante di questa nel muco (Roger); pel rallentato peristaltismo intestinale, fatto che favorisce la stasi fecale, fattori d'infezioni e di putrefazioni eccessive, come nella malattia di Lane; per la turbata funzione antitossica del fegato, condizione che rende incompleta la neutralizzazione dei prodotti putrefattivi delle sostanze proteiche. Infine le ricerche del Triboulet, Breton, Harvier che hanno dimostrato l'eliminazione dei batteri nell'intestino attraverso le vie biliari, provano ancora una volta l'influenza del fegato sulle infezioni del colon nelle sue diverse forme anatomiche e cliniche. Orbene, nella discriminazione che il clinico deve

fare davanti ad una sindrome epato-intestinale, le difficoltà derivano appunto dagli stessi rapporti fisio-patologici che uniscono i due organi interessati: disturbi epatici d'origine intestinale o coliti d'origine epatica. L'importanza e la portata pratica della questione viene illustrata dall'indagine radiologica, la quale soltanto può precisare la diagnosi e le ragioni anatomiche della complessa fenomenologia; ne scaturisce la regola di esplorare sistematicamente tutto il tubo digerente nelle sindromi biliari, nelle quali occorre distinguere il caso ove conviene curare il fegato per guarire anche l'intestino o viceversa quello in cui occorre arrestare le intossicazioni e le infezioni intestinali per liberare il fegato e quello più frequente in cui occorre curare tutti e due i visceri, le cui alterazioni sono troppo intricate perchè sia sufficiente un'azione unilaterale.

BIBLIOGRAFIA.

Aine. Soc. d'hydrol. de Paris, 19 febbr. 1924, n. 2-4.
Brulé et Garban. Presse méd., n. 18, 1923.
Baccarani. Policlinico, Sez. med., n. 7, 1923.
D'Amato. Folia Medica, n. 5, 1915.
Durand et Binet. Presse méd., n. 18, 1925.
Duval et Roux. Arch. des malad. de l'app. dig., Déc. 1920.
Frugoni. Cit. da Silvestrini.
Grocco. Riv. crit. di Clinica Medica, 1901.
Lagravinese e Anaclerio. Policlinico, Sez. chir., 1925 (in corso di pubbl.).
Lotti. Relaz. al XVI Congr. di idrologia, 1925.
Oddo et De Luna. Gazette des hôp., n. 2-4, 1924.
Papin. Revue de Chir. Paris, 1924.
Rhode. Münch. med. Woch., n. 6, 1920; Klin. Woch., n. 14, 1923.
Roger. *Physiologie du foie.* Masson, 1922.
Ramond et Parturier. Presse méd., n. 38, 1925.
Silvestrini. Clinica Medica It., 1911.
Solieri. Atti del Congresso della Soc. It. di Chir., 1921.
Taddei. *Trattato di semeiotica e diagnostica chirurgica.* U. E. Tor., 1923.
Triboulet, Bréton, Harvier, nel Trattato di Medicina di Roger, Widal e Teissier, fascicolo XIV, p. 129.
Westphal. Zeit. f. Klin. Med., Bd. 96, 1923.

Fine del volume XXXII (*Sezione Medica*)

Roma, 1925 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier V. Ascoli, dir. e resp.